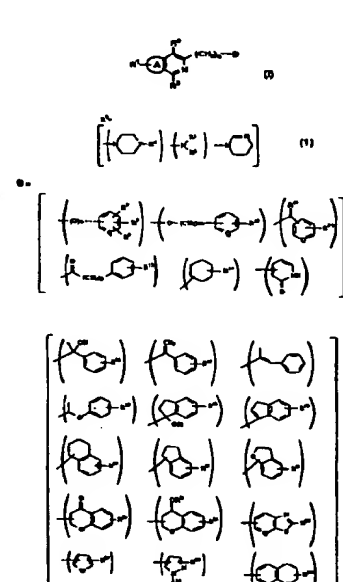
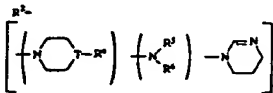
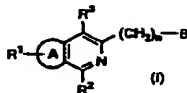




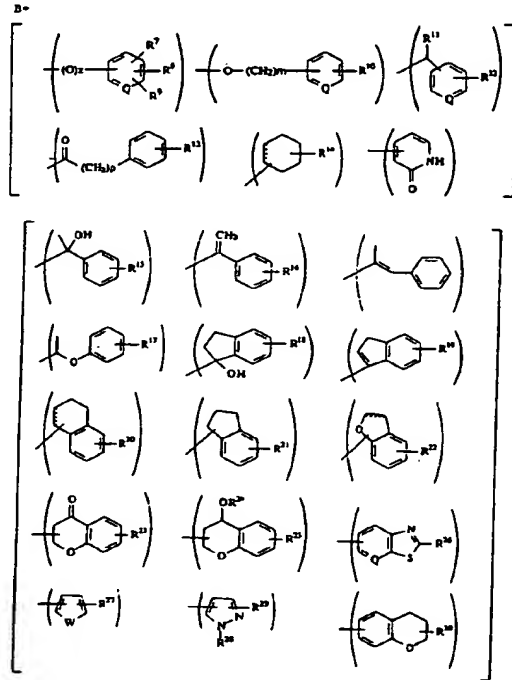
<p>(51) 国際特許分類6 C07D 217/14, 217/16, 217/18, 401/04, 401/10, 401/14, 405/10, 405/14, 409/04, 409/14, 413/10, 413/14, 417/04, 417/10, 417/14, 495/04, A61K 31/47, 31/49S, 31/53S, 31/54</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO99/18077</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月15日(15.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04465</p> <p>(22) 国際出願日 1998年10月2日(02.10.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/284290 1997年10月2日(02.10.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)[JP/J] 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 上野賢嗣(UENO, Kohshi)[JP/J] 〒305-0042 茨城県つくば市下広岡668-49 Ibaraki, (JP) 佐々木淳(SASAKI, Atsushi)[JP/J] 〒305-0035 茨城県つくば市松代4-15-2-2-203 Ibaraki, (JP) 川野弘毅(KAWANO, Koki)[JP/J] 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-1-7-201 Ibaraki, (JP) 岡部忠志(OKABE, Tadashi)[JP/J] 〒300-0034 茨城県土浦市港町2-3-29ファミールみつほA201 Ibaraki, (JP) 北澤則孝(KITAZAWA, Noritaka)[JP/J] 〒302-0004 茨城県取手市取手1-12-21-105 Ibaraki, (JP)</p>	<p>高橋恵子(TAKAHASHI, Keiko)[JP/J] 〒300-1222 茨城県牛久市南3-19-1 ガーデンハウス K-NI Ibaraki, (JP) 山本 昇(YAMAMOTO, Noboru)[JP/J] 〒305-0031 茨城県つくば市吾妻4-15-3 ベルエール高野103 Ibaraki, (JP) 鈴木裕一(SUZUKI, Yuichi)[JP/J] 〒305-0821 茨城県つくば市春日3-5-1-306 Ibaraki, (JP) 松永 学(MATSUNAGA, Manabu)[JP/J] 〒305-0003 茨城県つくば市桜2-36-6 Ibaraki, (JP) 窪田篤彦(KUBOTA, Atsuhiko)[JP/J] 〒300-0817 茨城県土浦市永国1130-9 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 古谷 肇, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0012 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: FUSED PYRIDINE DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 縮合ピリジン誘導体</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Clinically highly useful drugs having an antagonism to serotonin, in particular, central muscle relaxing drugs for treating, ameliorating or preventing spastic paralysis or ameliorating myotonia and comprising fused pyridine derivatives represented by general formula (I), pharmacologically acceptable salts thereof or hydrates of either (I) or (I'), wherein the ring A represents a benzene, pyridine, thiophene or furan ring; and B represents (2).</p>		
		

(57)要約

本発明は、セロトニン神経伝達を有する、脳皮上作用性の高い医薬、特に慢性痛痛の治療、改善、予防するあるいは痛覚過敏状態を改善する、下記一般式で表される複合ポリリン誘導体 (I)、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物である中活性型誘導体を提供する。



【式中、 $\text{R}$ はベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環またはフラン環を意味する。）



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AF	アルバニア	FI	フィンランド	LR	スリランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TD	チャド
BB	バハマ	GH	ガーナ	MD	マルドヴァ	TG	トーゴ
BD	バングラデシュ	GM	ガンビア	ME	メキシコ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GN	ギニア	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BS	バハマ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MY	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CC	中央アフリカ	IE	アイルランド	NW	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	UY	ウルグワイ
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア				
EE	エストニア						



## 明細書

## 縮合ピリジン誘導体

## 産業上の利用分野

本発明は、セロトニン拮抗作用を有する、臨床上有用性の高い医薬、特に痙性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは筋緊張状態を改善する中枢性筋弛緩剤に関する。

## 発明の背景

筋肉の緊張は、姿勢の異常・疲労・背骨の加齢変化などが原因で、頸肩腕・腰部の骨格筋に、こりあるいは痛みを生じる頸肩腕症候群や、肩関節の変化に外傷などの刺激が加わることにより、肩関節を構成する組織で炎症が起こる肩関節周囲炎、あるいは脳血管障害などの中枢神経系の障害によって、手足の筋肉の緊張が亢進して随意運動が障害される痙性麻痺など、多くの要因のいずれか、あるいはそれらが複合して生じ、日常生活に多大な影響を与える。

特に痙性麻痺においては、手足が突っ張る・こわばる・歩きづらいなどの症状を伴い、日常生活に重大な支障を来す疾患である。

## 従来技術

これらの疾患に対する治療は薬物治療が中心であり、現状では中枢性筋弛緩剤または末梢性筋弛緩剤が投与されている。

中枢性筋弛緩剤として具体的には、例えば塩酸トルペリゾン (Tolperisone hydrochloride)、バクロフェン (Baclofen)、塩酸チザニジン (Tizanidine hydrochloride)、クロルゾキサゾン (Chlorzoxazone) あるいはジアゼパム (Diazepam) などが用いられている。

また末梢性筋弛緩剤として具体的には、例えば塩化スキサメトニウム (suxamethonium chloride)、臭化バンクロニウム (Pancuronium bromide)、ダントロレンナ

トリウム (dantrolene sodium) などが用いられている。

中枢性筋弛緩剤は、中枢神経機構に選択的に働いて筋弛緩作用を示すものである。従って上位中枢に作用するものほど強力な筋弛緩作用が期待できるが、同時に錐体外路症状や眠気・だるさ・脱力などの神経症状も発現する問題点があり、効果と副作用のバランスがとれた薬剤はないのが現状であった。

またジアゼパムは、本来はマイナートランキライザーであり、不安・緊張・抑鬱などの精神症状を伴う場合はよいが、単なる筋緊張状態の改善には作用が強力すぎ、痙性麻痺は軽減しても、逆にふらつきが起こるなどの問題点もあった。

一方、末梢性筋弛緩剤である塩化スキサメトニウムや臭化バンクロニウムは、注射剤しか上市されておらず、連用することは難しかった。

またダントロレンナトリウムには注射剤以外に内服剤もあり、筋弛緩作用も比較的強いが、安全域が狭く筋脱力を来しやすい問題点があり、専門医以外では投与が難しかった。

このように、痙性麻痺などにおける筋緊張状態を改善する薬剤においては、臨床上有用性が高く、かつ安全性に優れた治療・改善剤はないのが現状であった。

#### 発明の開示

そこで本発明者らは、強力な筋緊張状態改善効果を有しつつ、安全性の高い痙性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは中枢性筋弛緩剤を求めて、セロトニン拮抗作用化合物を有する化合物に新たに注目し、鋭意研究を重ねてきた。その結果、下記一般式を有する新規な縮合ピリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩が、優れた中枢性筋弛緩作用を有しており、かつ安全性にも優れており、前記課題を解決できることを見出し本発明を完成した。

従って本発明の目的は、従来の中枢性筋弛緩剤の問題点であった、上位中枢に作用するものほど強力な筋弛緩作用が期待できるが、同時に錐体外路症状や眠気・だるさ・脱力などの神経症状も発現する欠点を改善し、効果と副作用の balan

スがとれた、臨床上有用性の高い新規な薬剤を提供することにある。

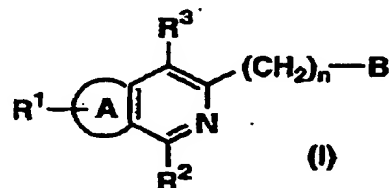
さらに本発明にかかる縮合ピリジン誘導体は、抗セロトニン作用を有する化合物として、うつ病、情緒障害、精神分裂病、睡眠障害、不安、脊髄損傷、血栓症、高血圧、脳循環障害、末梢循環障害あるいは薬物依存等の予防・治療・改善に対する有用性も期待できる。

本発明は、縮合ピリジン誘導体の他に、薬理学上有効な量の縮合ピリジン誘導体、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物および薬理学上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

さらに、上記有効成分を含むセロトニン拮抗作用が有効な疾患の治療・改善・予防剤、痙性麻痺治療・改善・予防剤および筋弛緩剤を提供する。

又、薬理学上有効な量の縮合ピリジン誘導体、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物を患者に投与して、セロトニン拮抗作用が有効な疾患または痙性麻痺を治療するあるいは筋緊張状態を改善する方法を提供する。さらに、その有効成分を前記薬剤を製造するために用いることを提供する。

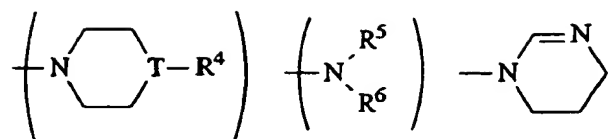
ここで、本発明にかかる縮合ピリジン誘導体 (I) は下記一般式で表される。



式中、環 A はベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環またはフラン環を意味する。

R<sup>1</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

R<sup>2</sup> は、4-モルホリニル基、1-イミダゾリル基、1-低級アルキルホモピペラジン-4-イル基または下記一般式で表される基から選ばれたいずれかの基を意味する。



(式中、Tは窒素原子またはメチン基を意味する。

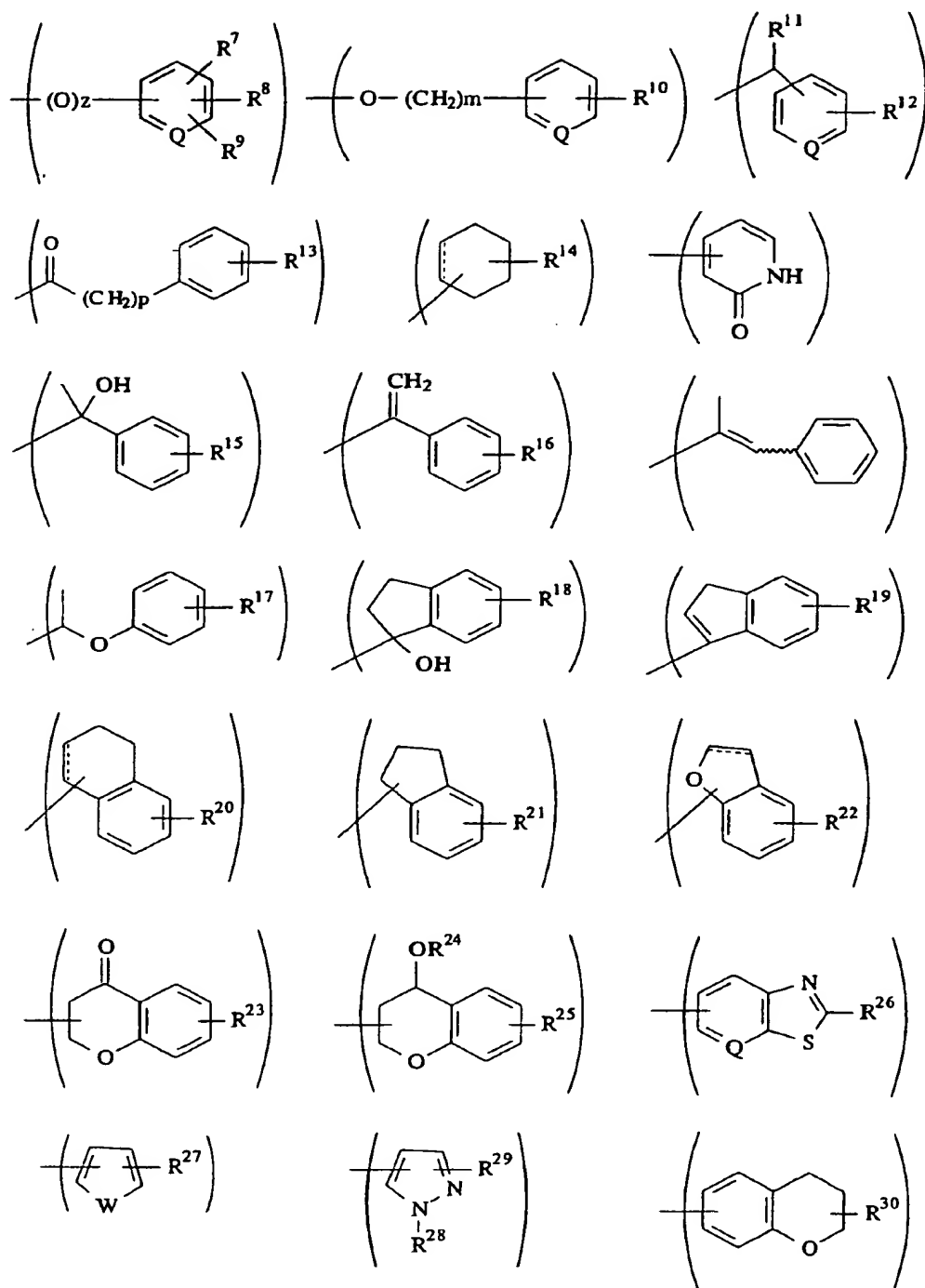
R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

R<sup>4</sup>は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級シクロアルギル基、アリール基、アラルキル基、1-ピペリジル基、アルケニル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アシル基、芳香族アシル基、低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基を意味する。

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>は、同一または相異なって水素原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル基を意味する。)

nは、0または1~6の整数を意味する。

Bは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、アリール(ヒドロキシ)アルキル基、芳香族アシルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、低級アルコキシアリールスルホニルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシスチリル基、低級アルコシアリールオキシ基、4-フェニルピペリジン-1-イル基、4-ピリジルピペリジン-1-イル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいアリールアルキニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキニル基、芳香族アシルアルキニル基、窒素原子が置換されていてもよいアミノ低級アルキル基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよいアラルキルアミノ基または下記一般式で表される基から選ばれたいずれかの基を意味する。



(式中、 $z$  は0または1を意味する。

Qは窒素原子またはメチン基を意味する。

$R^1, R^2, R^3$ は、同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級チオアルコキシ基、ヒドロキシ低級チオアルコキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリール(ヒドロキシ)アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ジヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化(ヒドロキシ)低級アルキル基、ヒドロキシアルケニル基、ヒドロキシアルキニル基、ヒドロキシ低級シクロアルケニル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルキル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ジヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアルコキシ基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシアラルキル基、シアノ基、シアノ低級アルキル基、アミド基(カルバモイル基)、N-低級アルキルアミド基、N-低級シクロアルキルアミド基、N,N-ジ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルアミド基、N-アリールアミド基、サイクリックアミノカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、サイクリックアミノスルホニル基、N-低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級シクロアルキルアミノスルホニル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級アルコキシアルキルアミノスルホニル基、N-ハロゲン化低級アルキルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノアルキル基、N-低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、低級アシル基、低級アシルアルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)メ

チル基、テトラヒドロピラニル基、ヒドロキシテトラヒドロピラニル基、ヒドロキシ低級アルキルテトラヒドロピラニル基、低級アシルアミノアルキル基、(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、ジ(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシ低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアルキル基、N-低級アルキルアミドアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ヘテロアリールスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、4-オキシチオモルホリニルスルホニル基、4-ジオキシチオモルホリニルスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、ヒドロキシ低級シクロアルキル基、ヒドロキシ低級シクロアルキルオキシ基、ヒドロキシシクロアルケニル基、ハロゲン化ヒドロキシ低級アルキル基、4-ヒドロキシピペリジル基、4-低級アルコキシピペリジル基、 $\omega$ ,  $\omega$ -低級アルキレンジオキシアルキル基、 $\omega$ ,  $\omega$ -低級アルキレンジオキシアルコキシ基、低級シクロアルキルヒドロキシメチル基、アリールオキシ基、アリールアミノスルホニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、ヒドロキシ低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ピリジル低級アルコキシ基、低級アルキルピリジルアルコキシ基、低級アルコキシヒドロキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級シクロアルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ低級アルコキシ基、N-低級アルキルアミノアルコキシ基、N, N-ジ低級アルキルアミノアルコキシ基、低級アシルアルコキシ基、低級アシルアミノアルコキシ基、(1,3-ジオキサニル)低級アルキル基、(1,3-ジオキサニル)低級アルコキシ基、アミド低級アルコキ

シ基、4-(ヒドロキシアルキル)テトラヒドロピラン-4-イル基、2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、2-ヒドロキシ-2-アルキル-2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、インダノニル基、ヒドロキシインダニル基、イミダゾリル低級アルコキシ基、スクシイミド基または2-オキサゾリドン-3-イル基を意味する。

さらに $R^7$ は水素原子であり $R^8$ と $R^9$ でシクロペンタノン環、ヒドロキシシクロペンタン環、ヒドロキシアルキルシクロペンタン環、シクロヘキサノン環、ヒドロキシシクロヘキサン環、ヒドロキシアルキルシクロヘキサン環、2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロペンタノン環、1,2-エチレンジオキシ環またはメチレンジオキシ環を形成してもよい。

$m$ または $p$ は、それぞれ0または1~6の整数を意味する。

$R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{25}, R^{27}, R^{29}$ は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基またはテトラヒドロピラニル基を意味する。

$R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

$R^{24}$ は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

$R^{26}$ は、水素原子またはヒドロキシ低級アルキル基を意味する。

$R^{28}$ は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

$R^{30}$ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルコキシ基を意味する。

$W$ は、硫黄原子または酸素原子を意味する。

各式中、下記一般式で表される結合は、単結合または二重結合を、

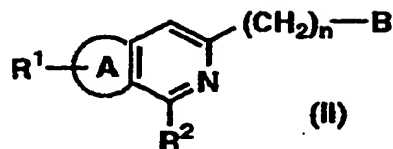


下記一般式で表される結合は、トランス結合またはシス結合を意味する。)





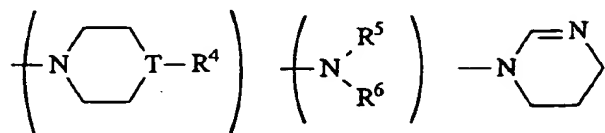
これら縮合ピリジン誘導体の中でも、より好ましくは、下記一般式で表される縮合ピリジン誘導体 (II) を挙げる事ができる。



式中、環 A はベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環またはフラン環を意味する。

R¹ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

R² は、4-モルホリニル基、1-イミダゾリル基、1-低級アルキルホモピペラジン-4-イル基または下記一般式で表される基から選ばれたいずれかの基を意味する。



(式中、T は窒素原子またはメチン基を意味する。)

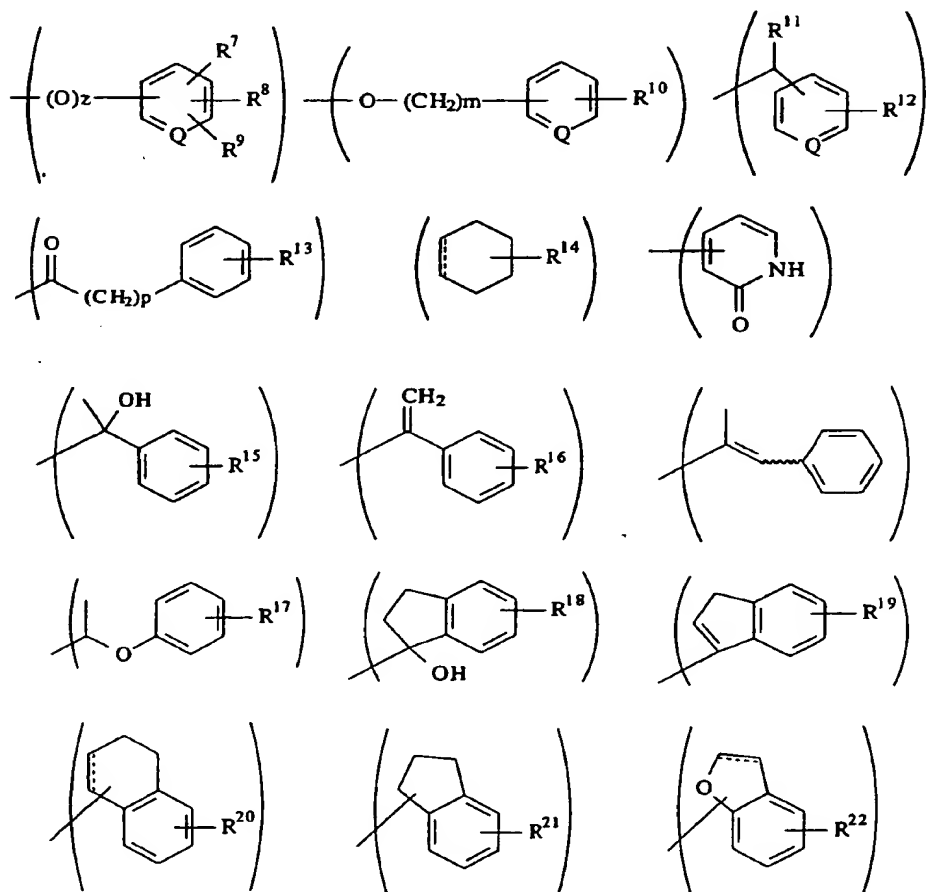
R⁴ は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、1-ピペリジル基、アルケニル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アシル基、芳香族アシル基、低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基を意味する。

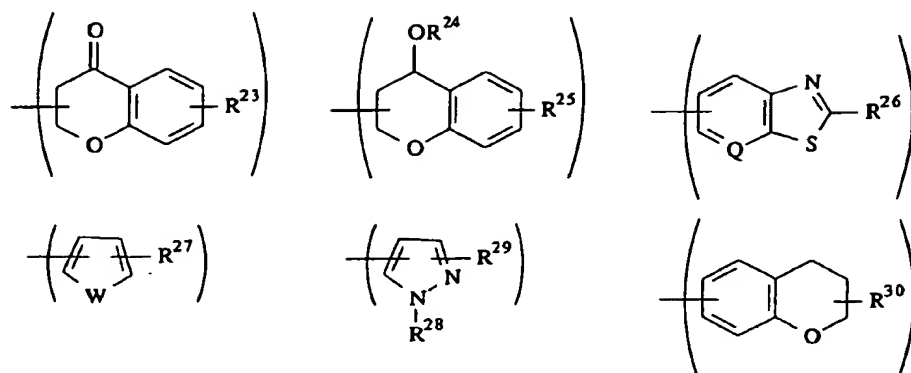
R⁵, R⁶ は、同一または相異なって水素原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル基を意味する。)

n は、0 または 1~6 の整数を意味する。

B は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、アリール(ヒドロキシ)アルキル基、

芳香族アシルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、低級アルコキシアリールスルホニルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシスチリル基、低級アルコシアリールオキシ基、4-フェニルピペリジン-1-イル基、4-ピリジルピペリジン-1-イル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいアリールアルキニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキニル基、芳香族アシルアルキニル基、窒素原子が置換されていてもよいアミノ低級アルキル基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよいアラルキルアミノ基または下記一般式で表される基から選ばれたいずれかの基を意味する。





(式中、 $z$  は0または1を意味する。

Qは窒素原子またはメチン基を意味する。

$R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ は、同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級チオアルコキシ基、ヒドロキシ低級チオアルコキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリール(ヒドロキシ)アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ジヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化(ヒドロキシ)低級アルキル基、ヒドロキシアルケニル基、ヒドロキシアルキニル基、ヒドロキシ低級シクロアルケニル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルキル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ジヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアルコキシ基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシアラルキル基、シアノ基、シアノ低級アルキル基、アミド基(カルバモイル基)、N-低級アルキルアミド基、N-低級シクロアルキルアミド基、N,N-ジ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルアミド基、N-アリールアミド基、サイクリックアミノカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノス

ルホニル基、サイクリックアミノスルホニル基、N-低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級シクロアルキルアミノスルホニル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級アルコキシアルキルアミノスルホニル基、N-ハロゲン化低級アルキルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノアルキル基、N-低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、低級アシル基、低級アシルアルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)メチル基、テトラヒドロピラニル基、ヒドロキシテトラヒドロピラニル基、ヒドロキシ低級アルキルテトラヒドロピラニル基、低級アシルアミノアルキル基、(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、ジ(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシ低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアルキル基、N-低級アルキルアミドアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ヘテロアリールスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、4-オキシチオモルホリニルスルホニル基、4-ジオキシチオモルホリニルスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、ヒドロキシ低級シクロアルキル基、ヒドロキシ低級シクロアルキルオキシ基、ヒドロキシシクロアルケニル基、ハロゲン化ヒドロキシ低級アルキル基、4-ヒドロキシピペリジル基、4-低級アルコキシピペリジル基、 $\omega$ ,  $\omega$ -低級アルキレンジオキシアルキル基、 $\omega$ ,  $\omega$ -低級アルキレンジオキシアルコキシ基、低級シクロアルキルヒドロキシメチル基、アリールオキシ基、アリールアミノスルホニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、ヒドロキシ低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ピリジル低級アルコキシ基、低級アルキルピリジルアルコキシ基、低級アルコキシヒドロキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、N-低級アルキルカルバモイル

基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級シクロアルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ低級アルコキシ基、N-低級アルキルアミノアルコキシ基、N,N-ジ低級アルキルアミノアルコキシ基、低級アシルアルコキシ基、低級アシルアミノアルコキシ基、(1,3-ジオキソラニル)低級アルキル基、(1,3-ジオキソラニル)低級アルコキシ基、アミド低級アルコキシ基、4-(ヒドロキシアルキル)テトラヒドロピラン-4-イル基、2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、2-ヒドロキシ-2-アルキル-2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、インダノニル基、ヒドロキシインダニル基、イミダゾリル低級アルコキシ基、スクシイミド基または2-オキサゾリドン-3-イル基を意味する。

さらにR<sup>7</sup>は水素原子でありR<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>でシクロペンタノン環、ヒドロキシシクロペンタン環、ヒドロキシアルキルシクロペンタン環、シクロヘキサノン環、ヒドロキシシクロヘキサノン環、ヒドロキシアルキルシクロヘキサノン環、2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロペンタノン環、1,2-エチレンジオキシ環またはメチレンジオキシ環を形成してもよい。

mまたはpは、それぞれ0または1~6の整数を意味する。

R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基またはテトラヒドロピラニル基を意味する。

なおヘテロアリアル基としてより具体的には、例えば4-モルホリニル基、2,6-ジメチル-4-モルホリニル基、4-チオモルホリニル基、4-オキシチオモルホリニル基、4-ジオキシチオモルホリニル基、1,3-ジオキサニル基、1,4-ジオキサニル基、テトラヒドロフラニル基、ジヒドロピラニル基、4,4'-エチレンジオキシピペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、4-メトキシピペリジン-1-イル

基、4-アセチルピペラジン-1-イル基、4-ヒドロキシ低級アルキルピペリジン-1-イル基等を挙げることができる。

またヘテロアリール低級アルキル基としてより具体的には、例えば4-モルホリニルメチル基、4-チオモルホリニルメチル基、(テトラヒドロピラン-4-イル)低級アルキル基、ピリジルメチル基等を挙げることができる。

$R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

$R^{12}$ は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

$R^{13}$ は、水素原子またはヒドロキシ低級アルキル基を意味する。

$R^{14}$ は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

$R^{15}$ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルコキシ基を意味する。

Wは、硫黄原子または酸素原子を意味する。

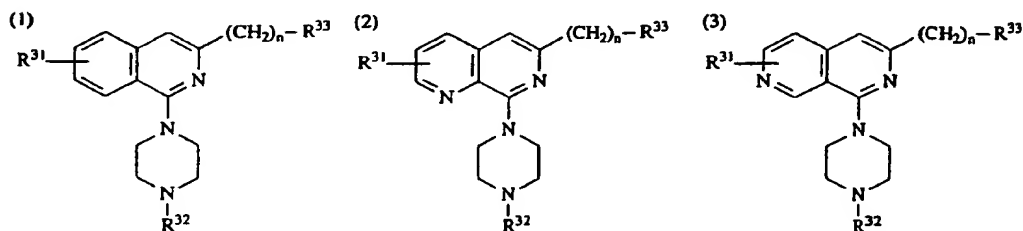
各式中、下記一般式で表される結合は、単結合または二重結合を、

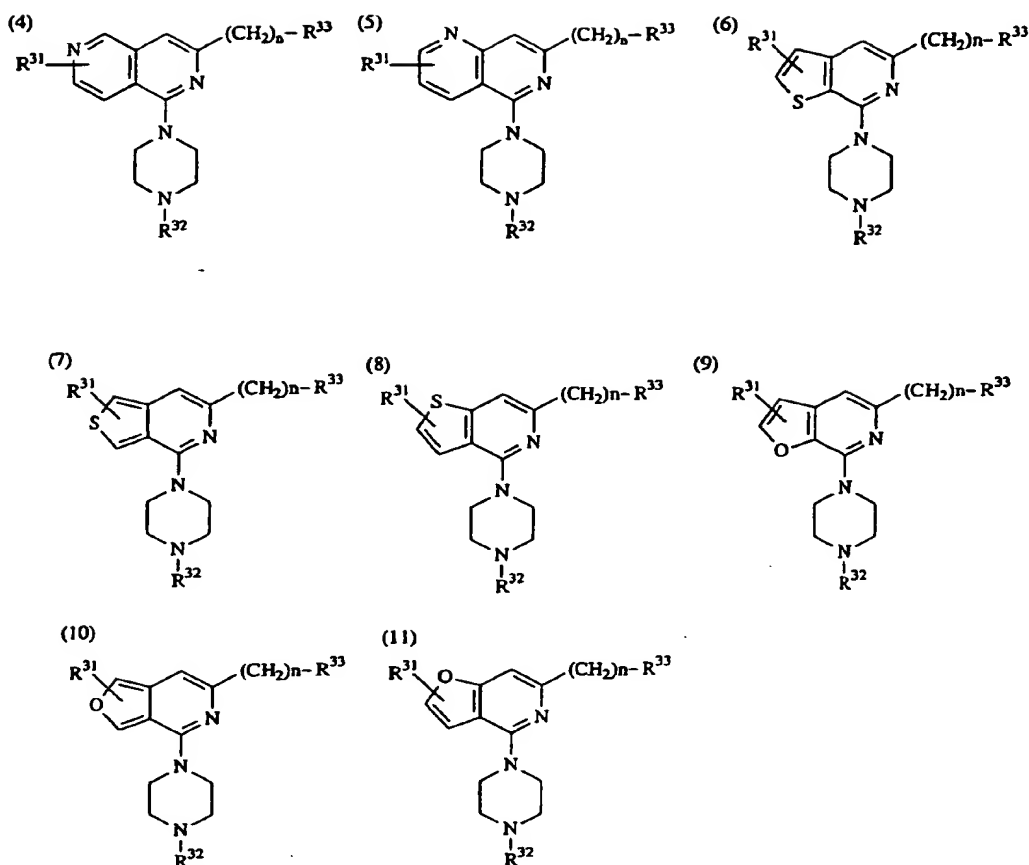


下記一般式で表される結合は、トランス結合またはシス結合を意味する。)



ここで本発明にかかる好ましい縮合ピリジン誘導体について、より具体的には、下記一般式で表される縮合ピリジン誘導体を挙げることができる。





式中、 $R^{31}$ は前記 $R^1$ と、 $R^{32}$ は前記 $R^2$ と、 $R^{33}$ は前記 $B$ と、それぞれ同様の意味を有する。

また本発明にかかる好ましい縮合ピリジン誘導体について、さらに具体的には、下記化合物を挙げることができる。

- (1) 3-(4-ベンジルオキシブチル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (2) 1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン
- (3) 1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (4) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキノリン

- (5) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-フルオロプロピル)フェニル]イソキノリン
- (6) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)イソキノリン
- (7) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン
- (8) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン
- (9) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-メトキシフェニル)イソキノリン
- (10) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン
- (11) 3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (12) 3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (13) 3-(2,5-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (14) 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (15) 3-(3,5-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (16) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン
- (17) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)イソキノリン
- (18) 3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (19) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (20) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (21) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシブチル)フェニル]イソキノリン
- (22) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]イソキノリン



- (23) 3-[4-(4-ヒドロキシブチル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (24) 3-[4-(1,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (25) 3-[4-(1,3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (26) 3-[4-(3-ヒドロキシ-1-メトキシブチル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (27) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)フェニル]イソキノリン
- (28) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシメチル-3-フルオロ)フェニル]イソキノリン
- (29) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (30) 3-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (31) 3-[3-カルボキシアミド-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (32) 3-[3-シアノ-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (33) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシフェニル]イソキノリン
- (34) 3-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (35) 3-[3-(4-ヒドロキシブチル)-4-メトキシフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

- (36) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (37) 3-[3,4-(2-ジヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (38) 3-[3,5-(2-ジヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (39) 3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (40) 3-[3-メチル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (41) 3-[3-イソプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (42) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (43) 3-[3,4-(2-ジメトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (44) 3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)メチルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (45) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (46) 3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (47) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-アセトニルオキシフェニル)イソキノリン
- (48) 3-[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

- (49) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (50) 3-[4-(3-アセトアミドプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (51) 3-(4-シアノメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (52) 3-[4-(2-シアノエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (53) 3-[4-(3-シアノプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (54) 3-[4-(3-メチルチオプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (55) 3-[4-(3-メチルスルホプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (56) 3-[4-(2-(1-イミダゾニル)エトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (57) 3-[4-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (58) 3-[4-(2-(2-メチルピリジン-5-イル)エトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (59) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(N-エチルカルバミル)フェニル]イソキノリン
- (60) (Z)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)イソキノリン
- (61) (E)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)イソキノリン

- (62) 3-(4-シアノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (63) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-N-プロピルアミノカルボニルフェニル)イソキノリン
- (64) 3-[4-(4-ヒドロキシ-1-シクロヘキセン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (65) 3-(4-アミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (66) 3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (67) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)アミノフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (68) 3-(4-アセタミドフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (69) 3-(4-エチルカルボニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (70) 3-(4-プロピルカルボニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (71) 3-(4-エチルスルホニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (72) 3-(4-プロピルスルホニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (73) 3-(4-ブチルスルホニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (74) 3-(4-スルホンアミドフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (75) 3-[4-(4-モルホリニル)スルホニルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (76) 3-[4-(4-チオモルホリニル)スルホニルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-

イル)イソキノリン

(77) 3-[(1,1-ジオキシチオモルホリニル)スルホニルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(78) 3-(4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(79) 3-(4-エチルスルホニルアミノエチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(80) 3-(4-エチルアミノスルホニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(81) 3-(4-プロピルアミノスルホニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(82) 3-[4-(N,N-ジエチルアミノ)スルホニルメチルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(83) 3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(84) 3-[4-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(85) 3-(4-エチルカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(86) 3-(4-プロピルカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(87) 3-(4-エチルアミノカルボニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(88) 3-(4-プロピルアミノカルボニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(89) 3-(4-ブチルアミノカルボニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

イル)イソキノリン

(90) 3-(4-メチルスルホニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(91) 3-(3-クロロ-4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(92) 3-(3-クロロ-4-プロピルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(93) 3-(4-モルホリニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(94) 3-(4-チオモルホリニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(95) 3-[4-(3-オキサゾリジノン)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(96) 3-[4-(4,4-エチレンジオキシピペリジン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(97) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]イソキノリン

(98) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]イソキノリン

(99) 3-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(100) 3-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(101) 3-(2-メトキシベンジル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(102) 3-[ $\alpha$ -メチル-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

- (103) 3-[ $\alpha$ -ヒドロキシ-(2-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (104) 3-[ $\alpha$ -ヒドロキシ-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (105) 3-[ $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -ヒドロキシ-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (106) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェネチル)イソキノリン
- (107) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]イソキノリン
- (108) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]イソキノリン
- (109) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]イソキノリン
- (110) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]プロピル]イソキノリン
- (111) 3-(2-メトキシフェニルカルボニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (112) 3-(4-メトキシフェニルカルボニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (113) 3-(4-メトキシインダン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (114) 3-(6-メトキシインダン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (115) 3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)インダン-1-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (116) 3-(8-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン

-1-イル)イソキノリン

(117) 3-(7-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン

-1-イル)イソキノリン

(118) 3-(6-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン

-1-イル)イソキノリン

(119) 3-(5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピ

ペラジン-1-イル)イソキノリン

(120) 3-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピ

ペラジン-1-イル)イソキノリン

(121) 3-(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピ

ペラジン-1-イル)イソキノリン

(122) 3-(3-ヒドロキシメチルクロマン-6-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)

イソキノリン

(123) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ビリジル)イソキノリン

(124) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(2-ヒドロキシエトキシ)ビリジン-

2-イル]イソキノリン

(125) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ビリジン-

5-イル]イソキノリン

(126) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)ビリジン-5-

イル]イソキノリン

(127) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(2-メトキシエトキシ)ビリジン-2-

イル]イソキノリン

(128) 3-(2-プロピルカルボニルアミノビリジン-5-イル)-1-(4-エチルピペラジン

-1-イル)イソキノリン

(129) 3-[(2-メチルスルホニルビリジン)-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イ

ル)イソキノリン



- (130) 3-[(2-エチルスルホニルピリジン)-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (131) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ブチルピリジン-5-イル)イソキノリン
- (132) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-フルオロプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン
- (133) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-フルオロプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (134) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン
- (135) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (136) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (137) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (138) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (139) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-メトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (140) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(3-メトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (141) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-メトキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン
- (142) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-エトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン

- (143) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-[3-(2-プロポキシ)プロピル]ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (144) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-[3-(3-メトキシブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (145) 1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-3-[2-[2-(2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル)エチニル]ピリジン-4-イル]イソキノリン
- (146) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ブチン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (147) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (148) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]イソキノリン
- (149) 3-[2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (150) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(チオモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (151) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(S-オキシチオモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (152) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (153) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (154) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (155) 3-[2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(156) 3-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(157) 3-[4-(3-(3-ピリジル)プロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(158) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(1-フェニルピペラジン-4-イル)イソキノリン

(159) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-(2-ピリジル)ピペラジン-4-イル]イソキノリン

(160) 3-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(161) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-4-イル)イソキノリン

(162) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-5-イル)イソキノリン

(163) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエチル)チオフェン-5-イル]イソキノリン

(164) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ヒドロキシプロピル)チオフェン-4-イル]イソキノリン

(165) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ヒドロキシプロピル)チオフェン-5-イル]イソキノリン

(166) 3-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)チオフェン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(167) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-イル]イソキノリン

(168) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-5-イル)イソキノリン

- (169) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-3-イル]イソキノリン
- (170) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-(1-ヒドロキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン
- (171) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン
- (172) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-メトキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン
- (173) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(4-モルホリニル)チアゾール-5-イル]イソキノリン
- (174) 3-(2-プロピルカルボニルアミノピリミジン-5-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (175) 3-[2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-4-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (176) 3-[2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (177) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(フェニルエチニル)イソキノリン
- (178) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)エチニルイソキノリン
- (179) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ピリジル)エチニルイソキノリン
- (180) 3-[3-(4-モルホリニル)-1-プロピニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (181) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(3-フェニル-1-プロピニル)イソキノリン
- (182) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-フェニル-1-ブチニル)イソキノリン
- (183) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルエ

チニル]イソキノリン

(184) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ベンゾイルエチニルイソキノリン

(185) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2,4-ジメトキシフェニルエチニル)イソキノリン

(186) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(3-メトキシプロピル)-5-ピリジル]エチニルイソキノリン

(187) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチニルイソキノリン

(188) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-ピリジル]エチニルイソキノリン

(189) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-フェニルエテニル)イソキノリン

(190) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]イソキノリン

(191) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[シス-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]イソキノリン

(192) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(シス-1-メチル-2-フェニルエテニル)イソキノリン

(193) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-1-メチル-2-フェニルエテニル)イソキノリン

(194) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(2-ヒドロキシエトキシフェニル)エテニル]イソキノリン

(195) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(2-メトキシフェニル)エテニル]イソキノリン

(196) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-メチル-2-フェニルエテン-1-イル)イソキノリン

- (197) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(2-フルオロフェニル)エテニル]イソキノリン
- (198) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[(E)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ステリル]イソキノリン
- (199) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エテニル]イソキノリン
- (200) 3-[(E)-2-[2-(4-モルホリニル)ピリジン-5-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (201) 3-[(E)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (202) 3-[(E)-2-(2-メチルスルホニルフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (203) 3-[(E)-2-(4-メチルスルホニルメチルフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (204) 3-[(E)-2-[3-(4-モルホリニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (205) 3-[(E)-2-[4-(4-モルホリニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (206) 3-[(E)-2-メチル-2-[4-(4-モルホリニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (207) 3-[(E)-2-メチル-2-[3-(4-モルホリニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (208) 3-[(E)-2-メトキシメチル-2-フェニルエテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (209) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(2-ピリジル)エテニル]イソキノリン

- (210) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(4-ビリジル)エテニル]イソキノリン
- (211) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-メトキシ)フェニル-2-プロベニル]イソキノリン
- (212) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル-1-プロベニル]イソキノリン
- (213) 3-[1-(E)-2-[2-(4-モルホリニル)ピリジン-5-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (214) 3-[1-(E)-2-[3-(4-モルホリニル)ピリダジン-6-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (215) 3-[1-(E)-2-[4-(4-モルホリニル)ピリミジン-6-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (216) 3-[1-(E)-2-[2-(4-モルホリニル)ピラジン-6-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (217) 3-[1-(4-メトキシフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (218) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-N-フェニル-3-イソキノリンカルボキシアミド
- (219) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシアニリノメチル)イソキノリン
- (220) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシベンジルアミノ)イソキノリン
- (221) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン
- (222) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

- (223) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]  
-6-フルオロイソキノリン
- (224) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソ  
キノリン
- (225) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキ  
ノリン
- (226) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフ  
ェニル)イソキノリン
- (227) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソ  
キノリン
- (228) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-7-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキ  
ノリン
- (229) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソ  
キノリン
- (230) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]  
-7-フルオロイソキノリン
- (231) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-3-フェニルイソキノリン
- (232) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)イソ  
キノリン
- (233) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソ  
キノリン
- (234) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)  
フェニル]イソキノリン
- (235) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソ  
キノリン
- (236) 1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン



- (237) 1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]  
イソキノリン
- (238) 1-(1-イソプロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノ  
リン
- (239) 1-(1-シクロプロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノ  
ノリン
- (240) 1-(1-アリルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン
- (241) 1-[(1-(2-フルオロエチル)ピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イ  
ソキノリン
- (242) 1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-3-(4-メトキシフェニル)  
イソキノリン
- (243) 3-(4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)  
ピペラジン-1-イル]イソキノリン
- (244) 8-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)ピリド[2,3-c]ピ  
リジン
- (245) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]  
-1,7-ナフチリジン
- (246) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-[(S)-2-ヒドロキシプロボキシ]フェ  
ニル]-1,7-ナフチリジン
- (247) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]  
-1,7-ナフチリジン
- (248) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]-1,  
7-ナフチリジン
- (249) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)  
フェニル]-1,7-ナフチリジン
- (250) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロボキシ)

フェニル]-1, 7-ナフチリジン

(251) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-2, 6-ナフチリジン

(252) 5-(1-エチルピペラジン-4-イル)-7-(4-メトキシフェニル)-1, 6-ナフチリジン

(253) 5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン

(254) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(1-ヒドロキシベンチル)フェニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン

(255) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(1-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン

(256) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)フェニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン

(257) 5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-クロロフェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン

(258) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン

(259) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-ヒドロキシエトキシフェニル)チエノ[2, 3-c]ピリジン

(260) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]チエノ[2, 3-c]ピリジン

(261) 5-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン

(262) 5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-シアノフェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2, 3-c]ピリジン

(263) 5-[2-(4-モルホリニル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(264) 5-[2-(4-チオモルホリニル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(265) 5-[2-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(266) 5-[4-(5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(267) 5-[2-(2-メトキシエトキシ-2-メチル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(268) 5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(269) 5-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(270) 5-[4-(4-ヒドロキシシクロヘキセン-1-イル)フェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(271) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-(4-ペンタノイルフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(272) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-メチルブタノイル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(273) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(N-シクロヘキシルアミド)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジンカルボキサミド

(274) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(ピロリジニル-1-カルボニル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(275) 5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(276) 5-(4-メトキシフェニル)-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(277) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)チエノ [3, 4-c] ピリジン

(278) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 4-c] ピリジン

(279) 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(280) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(281) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(282) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(283) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシブチル)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(284) 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(285) 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(286) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(287) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(288) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(289) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-(4-プロピルピペラ

ジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(290) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(291) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(292) 6-[4-(4-メチル-4-ヒドロキシベンチルオキシ)フェニル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(293) 4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(294) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(295) 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル]-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(296) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(297) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(298) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]フロ [2, 3-c] ピリジン

(299) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]フロ [2, 3-c] ピリジン

(300) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]フロ [2, 3-c] ピリジン

(301) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]フロ [2, 3-c] ピリジン

(302) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキ

シ)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン

(303) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン

(304) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(S)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン

(305) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(R)-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン

(306) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン

(307) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[トランス-2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エテニル]フロ[2,3-c]ピリジン

(308) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[トランス-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エテニル]フロ[2,3-c]ピリジン

(309) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]イソキノリン

(310) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(3-フェニル-3-ヒドロキシ-1-プロピニル)イソキノリン

(311) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(312) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-4-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(313) 1-[1-(2-シアノエチル)ピペラジン-4-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(314) 1-[1-(カルバモイルメチル)ピペラジン-4-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(315) 1-(4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソ

## キノリン

(316) 4-ピペラジニル-6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエ  
ノ [3, 2-c] ピリジン

(317) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]  
フロ [2, 3-c] ピリジン

(318) 1-(4-エチルピペリジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(319) 1-N-[2-(2-ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ-3-(4-メトキシフェ  
ニル)イソキノリン

(320) 1-(4-モルホリニル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(321) 1-(1-エチル-2-ピロリジニル)メチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)イソ  
キノリン

(322) 3-(4-メトキシフェニル)-1-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノイソキノリン

(323) 1-[2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリ  
ン

(324) 1-(1-イミダゾリル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(325) 1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イ  
ソキノリン

(326) 1-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イ  
ソキノリン

(327) 1-(1-エチルホモピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリ  
ン

(328) 3-(4-メトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチルイソキノ  
リン

(329) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]  
イソキノリン

(330) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-エトキシフェニル)イソキノリン

(331) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン

(332) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3,4-エチレンジオキシフェニル)イソキノリン

(333) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-メトキシプロピル)フェニル]イソキノリン

(334) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(n-ブチル)フェニル]イソキノリン

(335) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシピリジン-2-イル)イソキノリン

(336) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-ジオキサラン-2-イルメチルオキシ)フェニル]イソキノリン

(337) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン

(338) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-カルバモイルメトキシフェニル)イソキノリン

(339) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イソキノリン

(340) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシフェニル]イソキノリン

(341) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリン

(342) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)イソキノリン

(343) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン

(344) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)イソキノリン



- (345) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]イソキノリン
- (346) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)フェニル]イソキノリン
- (347) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-(2-ヒドロキシエチル)スルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (348) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン
- (349) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]イソキノリン
- (350) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[(3-メトキシプロピル)スルホニル]フェニル]イソキノリン
- (351) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン
- (352) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)スルホニル]フェニル]イソキノリン
- (353) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-プロピルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (354) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-(2-メトキシエチル)スルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (355) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-フルオロプロピル)スルホニル]フェニル]イソキノリン
- (356) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(ピロリジン-1-イル)スルホニル]フェニル]イソキノリン
- (357) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン

- (358) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチル-N-プロピルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (359) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N,N-ジエチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (360) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-(1-メチルプロピル)スルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (361) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (362) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (363) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-シクロプロピルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (364) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-エチルカルバモイル)フェニル]イソキノリン
- (365) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチルカルバモイル)フェニル]イソキノリン
- (366) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(エチルスルホニル)フェニル]イソキノリン
- (367) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-メトキシエトキシフェニル]イソキノリン
- (368) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3,5-ジフルオロ-4-メトキシエトキシフェニル]イソキノリン
- (369) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (370) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン

- (371) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3,5-ジフルオロ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (372) 1-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (373) 1-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-3-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]イソキノリン
- (374) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(フェニルチオ)イソキノリン
- (375) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]イソキノリン
- (376) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (377) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]イソキノリン
- (378) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ビリジルチオ)イソキノリン
- (379) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ブチリルフェニル)イソキノリン
- (380) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシイミノブチル)フェニル]イソキノリン
- (381) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチル-N-プロピルカルバモイル)フェニル]イソキノリン
- (382) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル)フェニル]イソキノリン
- (383) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)フェニル]イソキノリン
- (384) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-プロピルカルバモイル)-3-フルオロフェニル]イソキノリン
- (385) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)

フェニル]イソキノリン

(386) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)

フェニル]イソキノリン

(387) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]

イソキノリン

(388) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フ

ェニル]イソキノリン

(389) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピ

ル)フェニル]イソキノリン

(390) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピ

ル)フェニル]イソキノリン

(391) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-ジヒドロキシ-2,2-ジメチルブ

ロピル)フェニル]イソキノリン

(392) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒ

ドロピラン-4-イル]フェニル]イソキノリン

(393) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルインダン-5-イル)

イソキノリン

(394) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[(3,4-ジヒドロキシメチル)フェニル]

イソキノリン

(395) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル]

イソキノリン

(396) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェ

ニル]イソキノリン

(397) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)

フェニル]イソキノリン

(398) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシ

- ル)フェニル]イソキノリン
- (399) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチルフェニル]イソキノリン
- (400) 4-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン
- (401) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(cis-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]イソキノリン
- (402) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(trans-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]イソキノリン
- (403) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン
- (404) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (405) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)イソキノリン
- (406) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ベンジルオキシピリジン-4-イル)イソキノリンおよび1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)イソキノリン
- (407) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]イソキノリン
- (408) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-カルバモイルフェニル)イソキノリン
- (409) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(シクロヘキシルヒドロキシメチル)フェニル]イソキノリン
- (410) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)フェニル]イソキノリン

- (411) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-{ビス(1,3-チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル}フェニル]イソキノリン
- (412) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチルフェニル]イソキノリン
- (413) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[(3-ピリジル)ヒドロキシメチル]イソキノリン
- (414) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(1-インダノン-5-イル)イソキノリン
- (415) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(1-ヒドロキシインダン-5-イル)イソキノリン
- (416) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-フルオロフェニル]イソキノリン
- (417) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-シアノ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (418) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (419) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ベンジルイソキノリン
- (420) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)イソキノリン
- (421) 3-ベンズアミド-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (422) 3-ベンゼンスルホンアミド-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (423) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシベンゼンスルホンアミド)イソキノリン
- (424) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェノキシメチル)イソキノリン
- (425) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]イソキノリン

- (426) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシシクロヘキシルオキシ)フェニル]イソキノリン
- (427) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン
- (428) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-7-アザイソキノリン
- (429) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-5-イル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (430) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)スチリル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (431) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)スチリル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (432) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (433) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシフェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (434) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロボキシ)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (435) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシプロボキシ)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (436) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシプロピル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (437) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (438) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(1-メチル-2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン
- (439) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フ

エニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(440) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(441) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(442) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル)フェニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(443) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルプロピル)フェニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(444) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシプロピルチオ)フェニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(445) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェニル)チエノ [2, 3-c]ピリジン

(446) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(1-ヒドロキシブチル)フェニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(447) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-メチルカルバモイル)フェニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(448) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-エチルカルバモイル)フェニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(449) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-プロピルカルバモイル)フェニル]チエノ [2, 3-c]ピリジン

(450) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-エタンスルホニルフェニル)チエノ [2, 3-c]ピリジン

(451) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-プロパンスルホニルフェニル)チエノ [2, 3-c]ピリジン

(452) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-ブチルカルバモイル)フェニル]



チエノ [2, 3-c] ピリジン

(453) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-シクロペンチルカルバモイル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(454) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(cis-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(455) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(trans-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(456) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルベンゾフラン-5-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(457) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(シクロヘキシルヒドロキシメチル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(458) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(シクロペンチルヒドロキシメチル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(459) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(460) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)メトキシフェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(461) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(462) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(463) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(464) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(465) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]

チエノ [3, 2-c] ピリジン

(466) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(467) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)フロ [2, 3-c] ピリジン

(468) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)フロ [3, 2-c] ピリジン

本発明にかかる縮合ピリジン誘導体の中でも、薬理作用あるいは安全性上の見地から特に好ましくは、例えば以下の化合物を挙げることができる。

(1) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン

(2) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン

(3) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]イソキノリン

(4) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン

(5) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]イソキノリン

(6) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]イソキノリン

(7) 3-[4-(2-シアノエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(8) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-ヒドロキシエトキシフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(9) (4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエ

ノ [3, 2-c] ピリジン

(10) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(11) 6-(4-(2-メチル-2-ヒドロキシ)プロポキシフェニル)-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

なお本発明にかかる縮合ピリジン誘導体においては、立体異性体が存在することもあるが、本発明は限定されずいずれか一方の立体異性体でもよく、混合物であつてもよい。また幾何異性体についても同様に限定されず、いずれか一方あるいは混合物であつてもよい。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一あるいは混合物であつてもよく、無水物以外に水和物であつてもよい。

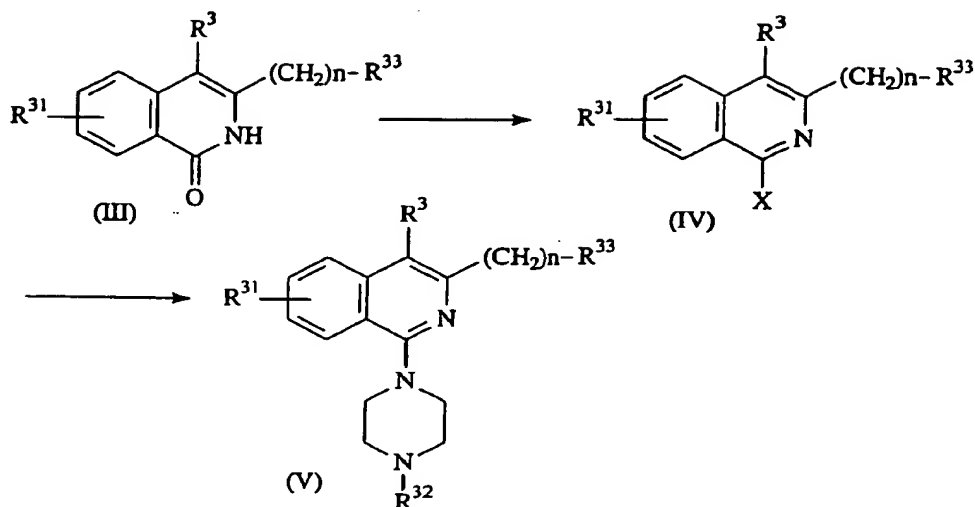
また本発明における薬理学的に許容される塩とは、本発明にかかる縮合ピリジン誘導体と塩を形成するものであれば限定されないが、具体的には例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩などの無機酸の付加塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩などの有機酸の付加塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩などのスルホン酸の付加塩、アミノ酸の付加塩などを挙げることができ、好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩である。

続いて本発明化合物の一般的製法について述べるが、他の合成ルートでも製造可能であり、これらには限定されない。

(1) 本発明にかかる縮合ピリジン化合物 (I) の一般式において、環 A がベンゼン環である場合

イソキノリン-1-オン誘導体 (III) を、ハロゲン化剤と反応させて1-ハロゲン化イソキノリン誘導体 (IV) とし、次いでピペラジンまたは1-置換ピペラジンと反応させることにより得ることができる。(下式参照。式中、 $R^1, R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, n$ は前

記と同様の意味を有する。Xはハロゲン原子を意味する。)



ここで、イソキノリン-1-オン誘導体 (III) の多くは公知化合物であり、工業原料あるいは試薬等として入手可能である。また公知文献記載の方法により製造することもできる。

イソキノリン-1-オン誘導体 (III) をハロゲン化する際も、常法に従って製造することができる。ここで用いるハロゲン化剤の種類も限定されないが、通常は、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、塩化スルフリル、塩化オキザリル、オキシ臭化リン、三臭化リン等が用いられ、中でもオキシ塩化リンが好ましい。

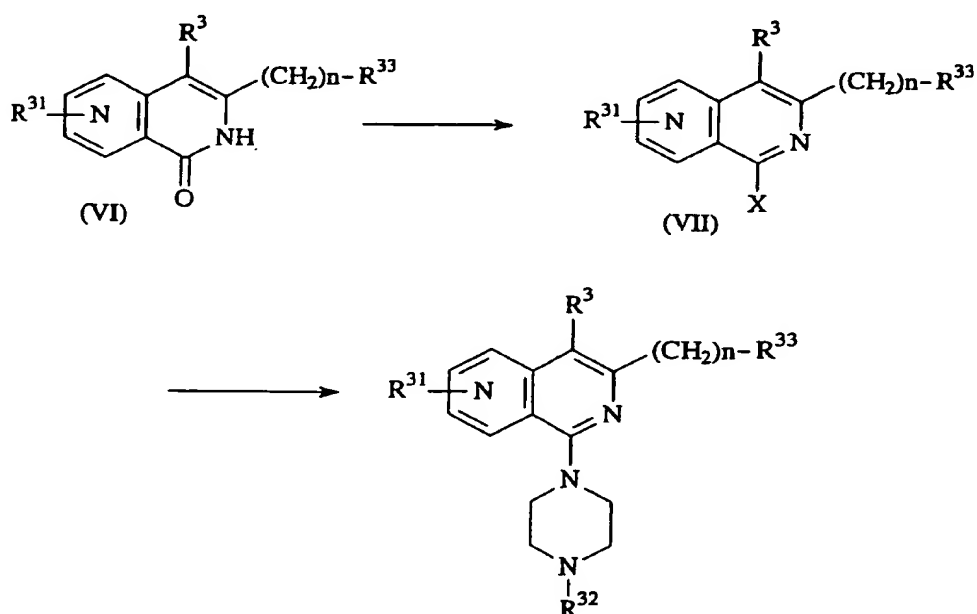
1-ハロゲン化イソキノリン誘導体 (IV) と、ピペラジンまたは1-置換ピペラジンとの反応も、N-アルキル化の常法に従って実施できる。

このようにして得られた1-ピペリジルイソキノリン誘導体 (V) は、さらに置換基を化学修飾することにより、新たな1-ピペリジルイソキノリン誘導体 (V) に導くことも可能である。

(2) 本発明にかかる縮合ピリジン化合物 (I) の一般式において、環 A がピリジン環である場合

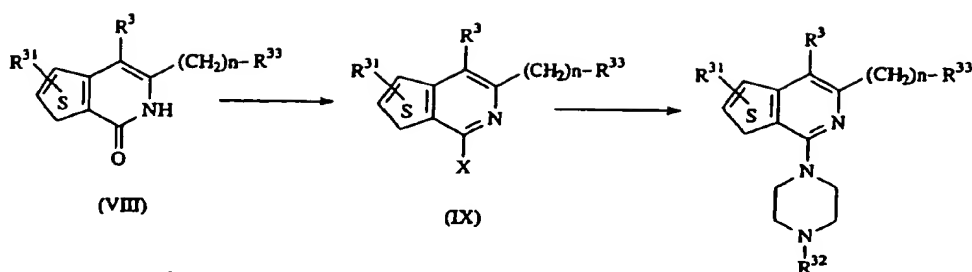
この場合も前記 (1) と同様に、ジヒドロピリドピリジン-8-オン誘導体 (VI) を、ハロゲン化剤と反応させて8-ハロゲン化ピリドピリジン誘導体 (VII) とし、次いでピペラジンまたは1-置換ピペラジンと反応させることにより得ることができる。

(下式参照。式中、 $R^3$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $n$  は前記と同様の意味を有する。X はハロゲン原子を意味する。)



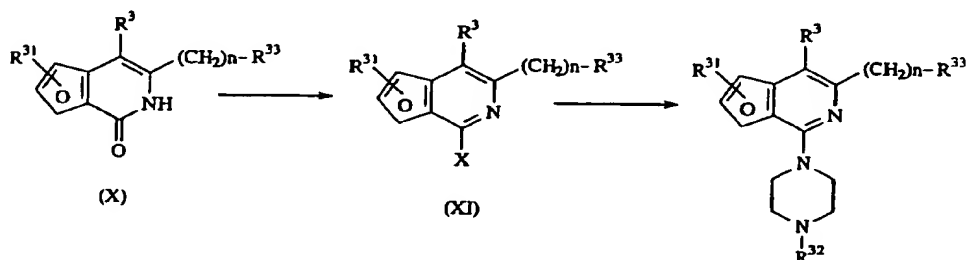
(3) 本発明にかかる縮合ピリジン化合物 (I) の一般式において、環 A がチオフェン環である場合

この場合も前記 (1) あるいは (2) と同様に、チエノピリジン-7-オン誘導体 (VIII) を、ハロゲン化剤と反応させて7-ハロゲン化チエノピリジン誘導体 (IX) とし、次いでピペラジンまたは1-置換ピペラジンと反応させることにより得ることができる。(下式参照。式中、 $R^3$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $n$  は前記と同様の意味を有する。X はハロゲン原子を意味する。)



(4) 本発明にかかる縮合ピリジン化合物(I)の一般式において、環Aがフラン環である場合

この場合も前記(1)ないし(3)と同様に、フロピリジン-7-オン誘導体(X)を、ハロゲン化剤と反応させて7-ハロゲン化フロピリジン誘導体(XI)とし、次いでピペラジンまたは1-置換ピペラジンと反応させることにより得ることができる。(下式参照。式中、 $R^3$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $n$ は前記と同様の意味を有する。Xはハロゲン原子を意味する。)



次に本発明化合物の投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤などの経口製剤、軟膏、貼付剤、坐剤等の外用剤および注射製剤が挙げられる。製剤化の際には、通常の製剤担体を用いて常法により製造することができる。

すなわち経口製剤を製造するには、縮合ピリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール

ル、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

また注射用製剤を製造する際には、縮合ピリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。

外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。

使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防霉剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、

角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

本発明における縮合ピリジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症などによって異なり限定されず、また塩の種類・投与経路などによっても異なるが、通常成人1日あたり0.01mg~1000mgであり、好ましくは0.1mg~500mgであり、さらに好ましくは0.5mg~100mgであり、これを経口、静脈内、坐剤としてまたは経皮投与する。

次に、本発明化合物のセロトニン1A、セロトニン2各受容体結合試験結果を発明の効果として、また $\alpha$ 1アドレナリン受容体結合試験結果を安全性の効果として掲げる。

なおセロトニン拮抗作用を有する化合物が、痙性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは筋緊張状態を改善する中枢性筋弛緩剤となりうることは、例えば以下の刊行物に記載されている。

- (1) 医薬出版発行、最新医学事典第1版3刷、809頁、「セロトニン」の項
- (2) Williams & Wilkins発行、Stedman's Medical Dictionary 24th edition、1277頁、"serotonin"の項
- (3) 神経進歩、37 (3)、459-467、1993.
- (4) 医薬ジャーナル、30 (8)、2030-2068、1994.
- (5) DN&P、5 (8)、453-460、1992.
- (6) Annals of Neurology、30 (4)、533-541、1991.

また $\alpha$ 1アドレナリン受容体結合能の低い化合物は、起立性低血圧等、血圧に影響を与えにくく、より安全性の高い薬剤である。

セロトニン1A、セロトニン2、 $\alpha$ 1アドレナリン各受容体結合試験

方法

(試薬)



本試験においては以下の試薬を用いた。

- 1) セロトニンビノキサレート (5-HT binoxalate, シグマ社製)
  - 2) メチセルギド・マレイン酸塩 (Methysergide maleate, RBL社製)
- また、放射性標識化合物として以下の試薬 (NEN社製) を用いた。
- 3) [ $^3\text{H}$ ] 8-ヒドロキシ-ジプロピルアミノテトラリン (8-OH-DPAT)
  - 4) [ $^3\text{H}$ ] ケタンセリン塩酸塩 (Ketanserin hydrochloride)
  - 5) [ $^3\text{H}$ ] プラゾシン (Prazosin)

これらの試薬および検体化合物のうち水に不溶性の化合物はエタノールに溶解後、蒸留水で希釈してエタノール濃度10%に調製した。また、メチセルギド・マレイン酸塩は蒸留水に溶解して使用した。

(動物)

6～8週齢のSD系ラットを使用した。

(受容体源の調製)

ラットをギロチンにより屠殺し大脳を摘出した。海馬および皮質を分離し、海馬はセロトニン1A、大脳皮質はセロトニン2の各受容体結合試験に用いた。

海馬については湿重量の50倍量、皮質については10倍量の0.32Mのショ糖溶液によりテフロンガラスホモジナイザーを用いて均一にした後、 $1,000\times g$ で10分間遠心した。得られた上清をさらに $20,000\times g$ で20分間遠心した。得られた沈渣を海馬については最初の湿重量の50倍量、皮質については10倍量の50mMトリス-塩酸 (pH 7.4) により再懸濁し、室温で30分間インキュベーションした後、 $20,000\times g$ で20分間遠心した。得られた沈渣をさらに2回、同様に懸濁、遠心した。得られた沈渣を、海馬については、最初の湿重量の100倍量、皮質については20倍量の50mMトリス-塩酸 (pH 7.4) 溶液に懸濁し受容体画分とした。受容体画分は用時まで $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。

( [ $^3\text{H}$ ] 8-ヒドロキシ-ジプロピルアミノテトラリン結合試験 )

海馬の受容体画分に、検体化合物と0.5nMの [ $^3\text{H}$ ] 8-ヒドロキシ-ジプロピルアミ

ノテトラリンを混ぜ、室温で30分間インキュベーションした。これをセルハーベスターを用いてグラスフィルターで濾過した。50mMトリス-塩酸 (pH7.4) でグラスフィルターを洗浄後、液体シンチレーションカウンターで受容体に結合した放射活性を測定した。10 $\mu$ Mのセロトニンビノキサレート存在下で検出される結合を非特異的結合とした。

( [<sup>3</sup>H] ) ケタンセリン結合試験)

大脳皮質の受容体画分に、検体化合物と0.3nMの [<sup>3</sup>H] ケタンセリンを混ぜ、37℃で15分間インキュベーションした。これをセルハーベスターを用いてグラスフィルターで濾過した。50mMトリス-塩酸 (pH7.4) でグラスフィルターを洗浄後、液体シンチレーションカウンターで受容体に結合した放射活性を測定した。1 $\mu$ Mのメチセルギド存在下で検出される結合を非特異的結合とした。

IC<sub>50</sub>値は、プロビット法により算出し、K<sub>i</sub>値は次式を用いて求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + c / K_d)$$

式中、cは放射性リガンド濃度を、K<sub>d</sub>はスキャッチャード (Scatchard) 解析により求めた放射性リガンドの受容体に対する解離定数を示す。

( [<sup>3</sup>H] ) プラゾシン結合試験)

大脳皮質の受容体画分に、検体化合物と約0.2nMの [<sup>3</sup>H] プラゾシンを混ぜ、室温で60分間インキュベーションした。これをセルハーベスターを用いてグラスフィルターで濾過した。50mMトリス-塩酸 (pH7.4) でグラスフィルターを洗浄後、液体シンチレーションカウンターで受容体に結合した放射活性を測定した。10 $\mu$ Mのフェントラミン存在下で検出される結合を非特異的結合とした。

上記試験方法により、本発明化合物代表例のセロトニン (5HT) 1A、セロトニン (5HT) 2各受容体結合能を評価した結果を以下に示す (表中の実施例No. は、後掲の実施例のNo. に対応する)。また抗セロトニン作用を有する陽性対照化合物として、CyproheptadineおよびCyclobenzaprineも同時に比較した。

实施例 No.	5HT1 (nM)	5HT2 (nM)
1	21.2	36.4
3	65	3.8
4	71	74.9
5	21	2.2
7	27.9	81.3
9	57	24.5
10	60	11
12	140	5.32
14	23	35
15	55.5	19.5
16	30	44
17	11.1	26.8
19	6.9	1.6
20	14.5	2.6
21	17.2	4.3
22	9.4	1.5
23	16.8	6.4
24	11.7	7.4
25	21.5	3.4
26	8.5	55
27	29.42	2.47
28	24.4	9.1
29	9.6	3.5

30	10.7	6.3
31	10.7	30.3
32	10.1	7.8
33	7.9	10.9
34	23.5	17.3
35	35.3	5.7
36	18.8	3.9
38	20.8	75.7
39	26	4.9
40	26.7	3.1
41	40.1	45.6
42	33.1	4.4
43	29.3	66.6
44	55.4	9
45	45	1.1
46	58	12.7
47	25.3	2.6
50	25.2	21.9
51	102.77	1.87
52	23.5	0.6
53	61.25	1.78
54	62.1	4.9
55	10.4	15.3
56	37.4	59.5
57	57.2	4.6
58	23.3	18.7

59	16.3	14.3
60	21.3	9.1
61	11.7	8.2
62	14.8	4
63	18.1	0.84
64	86.99	8.5
65	60.1	33.5
66	52.7	21.6
67	27.3	6.6
68	30.9	94.1
69	17.2	17.3
70	23.3	5.5
71	2	1.5
72	15	3.6
73	13	3.3
74	4.6	7.7
75	7.7	10
76	5.7	8.9
77	13.6	90.5
78	0.56	1.9
79	5.8	23
80	0.8	16.3
81	1.1	15.1
82	0.2	10.8
83	75.6	4.3
84	72.1	0.9

85	18.7	9.7
86	11.7	5.3
87	16.9	17
88	9.4	11.7
89	6.3	10
90	4.5	12.9
91	1.1	1.6
92	0.9	0.7
93	10.8	56.7
94	6.4	41.2
95	7.8	21.2
96	138.4	0.1
97	34.7	13.3
98	61.6	2.7
99	3.5	6.2
100	12.7	5.6
102	129.36	132.01
104	108.71	100.93
106	70	30.6
108	156.65	33.76
110	58.62	108.98
111	10.28	89.9
114	167.03	49.89
122	40.1	19.9
123	34	29.1
125	27.1	6.9

126	26.4	5.7
128	22.2	3
129	21.6	18.4
130	24.4	17
131	6.4	5.8
132	1.5	23.4
133	2.9	6.2
134	4.9	12.4
135	3.4	18.9
136	3.7	11.6
137	7.2	32.5
138	13.5	5.5
139	2.7	5.1
140	22.1	36.7
141	2.9	20.4
142	3.3	15.2
143	2.2	17.4
144	4.8	12.4
145	7.5	3.7
146	170.5	2.9
147	6.5	1.7
148	6.33	7.85
149	37.2	21.8
150	10.7	0.8
151	7	79.2
152	6.1	12.4

153	12.9	1.5
154	1.6	8.8
155	19.98	4.34
156	10.93	0.01
157	29.7	4.9
158	0.41	1.08
159	0.65	13.25
160	22.2	0.7
161	10.7	23.8
162	10.7	84.7
163	25.1	19.2
164	9.38	11.88
165	32.58	25.38
166	81.89	11.49
170	3	25.4
171	4.7	21.9
172	4.7	36.2
173	3.9	4.8
174	29.1	7.3
176	154.55	12.38
177	45	0.5
178	56.4	0.2
179	5.3	0.4
181	17.9	6.7
182	10	15.89
183	14.1	3.36



WO 99/18077

PCT/JP98/04465

184	30.85	122.2
185	21.21	2
186	2.83	4.5
187	9.81	2.53
188	4.47	106.9
189	37.17	0.44
190	35	3.85
191	12.98	0.93
192	66.74	7.85
194	11.21	33.72
195	22.96	37.22
196	66.74	6.44
197	70.69	4.26
198	45.5	9.08
199	3.27	3.8
200	77.3	7.33
201	35.9	2.96
202	14.61	2.22
203	5.5	0.52
204	25.46	18.54
205	33.15	0.98
206	77.12	2.59
207	22.23	17.95
208	91.61	7.62
209	3.28	2.35
210	6.56	3.95

211	5.17	40.2
213	21.1	31.82
214	15.59	7.59
215	51.93	20.86
216	16.55	15.53
219	2.99	5.92
220	0.53	2.01
233	200	1.97
234	128.78	1.11
243	13	6.7
244	27.14	78.55
245	109.44	72.17
246	86.99	13.91
247	25.08	28.72
248	42.98	31.57
249	37.96	28.08
250	122.76	7.67
253	75.37	5.98
254	59.73	29.18
255	75.37	40.04
256	9.22	19.48
257	12.58	23.23
258	24.72	35.1
259	9.26	18.86
260	67.79	0.54
261	53.74	0.06

262	9.04	0.25
263	6.42	0.89
264	61.35	3.34
265	9.73	113.91
266	97.26	13.78
267	10.39	68.74
268	16.51	85.99
269	15.53	58.38
270	42.98	30.32
272	159.51	22.45
273	51.44	9.11
276	159.51	0.45
277	71.36	52.06
278	41.28	4.61
279	76.43	1.44
281	15.03	16.92
282	10.79	6.46
283	5.71	6.43
284	91.86	75.86
285	22.18	1.96
286	6.95	3.95
287	27.91	0.87
288	80.94	0.14
290	54.87	1.35
291	43.3	1.44
292	68.62	22.45

298	1. 72	5. 37
299	0. 37	30. 14
300	0. 49	9. 06
301	9. 15	12. 73
302	0. 53	30
303	0. 53	44. 42
304	15. 44	19. 42
305	18. 47	33. 12
306	47. 73	0. 82
307	7. 7	11. 47
308	6. 49	19. 46
309	91	0. 01
310	4. 4	10. 18
317	12. 24	105. 36
329	31. 6	73. 6
331	23. 6	5. 9
332	13. 9	12. 1
333	17. 1	6. 1
335	60. 1	20. 3
336	45. 7	2. 6
337	25. 7	5. 6
338	14. 1	61. 9
339	214	18. 9
340	26. 0	20. 7
342	6. 2	14. 9
343	35. 7	5. 7

344	10.7	35.9
345	11.3	1.4
346	31.8	41.7
347	8.0	24.2
348	11.0	1.6
349	3.2	5.0
350	2.6	16.7
351	15.7	6.4
352	4.0	54.6
353	1.1	0.24
354	3.0	1.3
355	2.6	4.9
356	2.1	24.2
357	2.8	0.58
358	6.4	19.1
359	6.1	3.2
360	2.0	1.5
361	3.5	2.6
362	4.5	24.1
363	3.5	0.61
364	21.7	3.9
365	26.2	9.9
366	3.8	7.2
367	55.2	3.3
368	32.0	9.1
369	28.2	2.5

370	23.9	3.4
371	41.0	4.3
374	44.5	24.7
375	30.5	7.6
376	19.5	6.3
377	28.5	16.5
378	42.7	95.2
380	31.2	23.0
381	11.1	27.3
383	7.4	3.4
384	27.3	0.1
385	14.8	21.6
386	8.9	2.4
387	25.1	24.7
388	21.5	0.7
389	14.2	7.3
390	7.5	11.1
391	3.6	12.8
393	13.1	1.8
394	10.7	32.9
395	37.3	4.8
396	50.4	2.6
397	53.3	0.9
398	8.0	5.9
399	53.0	17.2
401	31.3	3.4

402		23.7	2.1
403		28.35	0.78
404		18.76	1.07
405		22.6	10.2
406	2-Benzoyloxy	46.0	88.1
	2-chloro	12.2	11.1
407		17.8	26.1
408		19.8	36.3
409		16.4	9.7
410		21.1	2.1
412		19.1	41.4
414		17.3	4.2
415		3.6	11.6
416		31.2	0.7
417		13.4	4.5
418		54.5	17.4
419		94.8	16.4
420		117.4	22.4
421		9.47	129.2
422		5.32	175.3
423		9.81	332.47
424		61.6	1.93
425		320.58	2.55
426		132.70	7.10
427		80.94	300.37
430		2.48	11.68

431	1. 98	2. 11
432	1. 98	28. 48
433	20. 63	3. 53
434	64. 88	60. 48
435	61. 18	1. 14
436	8. 64	26. 03
437	30. 49	18. 11
438	62. 94	18. 83
439	44. 18	6. 03
440	21. 83	0. 72
441	15. 23	0. 41
442	23. 23	2. 66
443	10. 24	1. 85
444	43. 16	11. 98
445	5. 46	90. 37
446	12. 20	29. 96
448	22. 60	345. 80
449	24. 04	43. 79
450	6. 89	15. 16
451	7. 72	37. 86
452	19. 61	7. 04
453	22. 18	45. 39
454	67. 41	26. 53
455	50. 33	39. 99
456	63. 33	16. 21
457	63. 33	280. 93



458	75.37	93.12
459	107.86	60.15
460	5.32	175.3
461	0.17	15.21
462	4.83	2.84
463	6.98	20.86
464	47.81	1.40
465	6.28	7.11
466	49.8	1.0
467	20.55	93.11
<hr/>		
Cyproheptadine	29.5	1.68
Cyclobenzaprine	25	29
<hr/>		

続いて、上記試験方法により、本発明化合物代表例の $\alpha 1$ アドレナリン受容体結合能を評価した結果を下表に示す（表中の実施No.は、後掲の実施例のNo.に対応する）。

実施例 No.	$\alpha 1$ (nM)
1	> 2000
7	521
12	4111
19	373

20	868
21	636
22	3095
23	1253
29	668
32	500
33	758
36	1220
42	2450
45	1220
52	555
63	252
70	1260
73	699
109	> 2000
123	553
126	382
139	374
160	536
173	284
179	208
181	920
183	577
185	741
187	969
200	755

202	> 2000
220	3803
242	1788
259	405
281	345
286	305
289	1306
300	> 2000
331	721.5
393	241.8
416	173.5
Cyproheptadine	1900

---

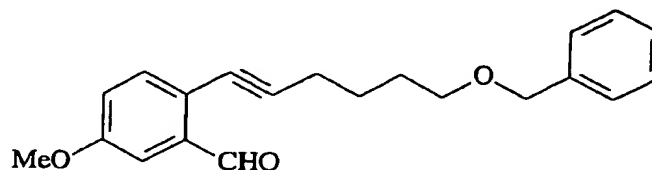
上記結果から、本発明にかかる縮合ピリジン誘導体は、セロトニン拮抗作用を有する、臨床上有用性および安全性が高い医薬、特に痙攣性麻痺の治療・改善・予防剤あるいは筋緊張状態を改善する中枢性筋弛緩剤として有用であるであることが示された。

さらに本願発明化合物は、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体結合能が低く、血圧に影響を与えにくく、より安全性の高い薬剤であることも明らかである。

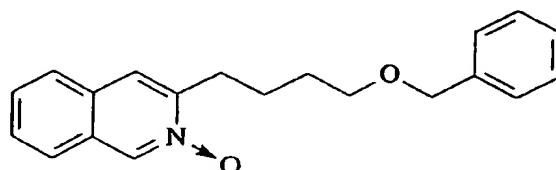
続いて本発明を具体的に説明するため、以下に実施例を掲げるが、本発明がこれらに限定されないことは言うまでもない。

#### 実施例

実施例 1 3-(4-ベンジルオキシブチル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

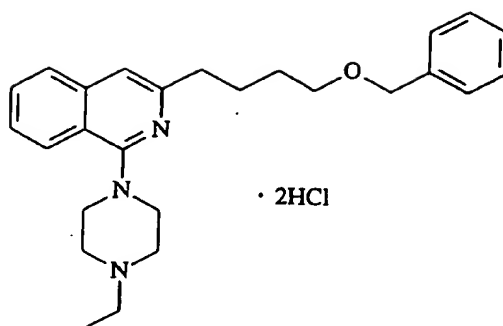
(1-1) 2-[2-(4-ベンジルオキシブチル)エチニル]-5-メトキシベンズアルデヒド

6-ベンジルオキシ-1-ヘキシシン (5.60g) と 2-ブromo-ベンズアルデヒド (2.90g) をジメチルホルムアミド (30ml) 中、ジクロロ-ビス-トリフェニルホスフィンパラジウム (0.40g)、ヨウ化第一銅 (0.20g)、トリエチルアミン (2.5ml) 存在下、窒素雰囲気中 50℃ で 6 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 2.60g を得た。

(1-2) 3-(4-ベンジルオキシブチル)イソキノリン-2-オキシド

2-[2-(4-ベンジルオキシブチル)エチニル]-5-メトキシベンズアルデヒド (2.60g)、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (0.63g)、酢酸ナトリウム (0.78g) をエタノール (30ml) 中、60℃ で 2 時間反応させた。反応混合物に炭酸カリウム (2.0g)、水 (5ml) を加え 12 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレンで抽出、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、褐色アモルファス状の標題化合物 2.0g を得た。

(1-3) 3-(4-ベンジルオキシブチル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン



3-(4-ベンジルオキシフェニル)イソキノリン-2-オキシド (2.0g) とオキシ塩化リン (5ml) を、110℃で2時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。黄色油状物として得た1-クロロ-3-(4-ベンジルオキシフェニル)イソキノリンを、N-エチルピペラジン (5ml)、炭酸カリウム (0.5g) と120℃で5時間反応させた。反応液を冷却し、酢酸エチルと水を加えて分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体 1.32gを得た。

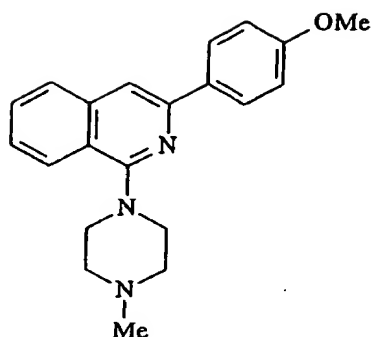
遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.54 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (m, 4H), 2.80 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.41-3.56 (m, 4H), 4.49 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H), 7.40 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.01 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  404 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色アモルファス粉末状の標題化合物 1.14gを得た。

**実施例 2** 1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリ

シの合成

1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (526mg) と 1-メチルピペラジン (4.4ml) を 120℃ で一晩撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、再結晶 (エタノール) し、薄黄色結晶の標題化合物塩酸塩 320 mg を得た。(収率 ; 40%)

塩酸塩:

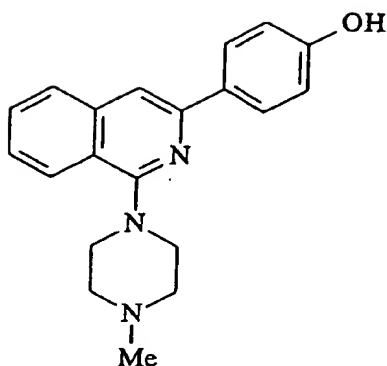
融点 ; 134-136℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.86 (3H, d, J=4.4Hz), 3.26-3.44 (4H, m), 3.54 (2H, d, J=11.6Hz), 3.80 (3H, s), 3.97 (2H, d, J=11.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.2Hz, 6.8Hz, 1.2Hz), 7.70 (1H, ddd, J=8.2Hz, 6.8Hz, 1.2Hz), 7.93 (1H, d, J=8.4Hz), 7.98 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8.4Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz).

ESI-Mass ; 334 (MH<sup>+</sup>).

実施例 3 1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリンの合成

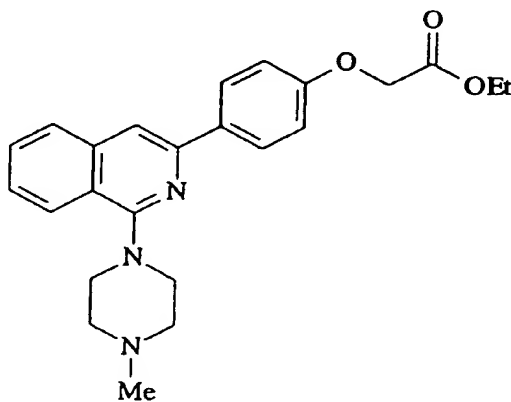
(3-1) 1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン



1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシ-1-フェニル)イソキノリン (2.07g) に 47% 臭化水素酸 (28ml) を加え、6 時間半加熱還流した。放冷後、5N 水酸化ナトリウムで塩基性 (pH=10) としクロロホルムで抽出し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。メタノールを加えて不溶物を濾取・乾燥して、薄赤色固体の標題化合物 946mg を得た。(収率; 50%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 2.28 (3H, s), 2.60 (4H, br-s), 3.40 (4H, br-s), 6.85 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.63 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=8Hz), 8.00 (1H, d, J=8Hz), 8.01 (2H, d, J=8.8Hz), 9.62 (1H, s).

(3-2) 1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]イソキノリン

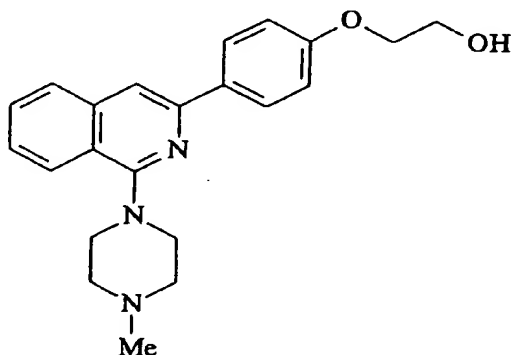


1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-(4-ヒドロキシ-1-フェニル)イソキノリン

(320mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (48mg) を加え、室温で1時間攪拌した。再び氷冷し、2-ブロモ酢酸エチル (166mg) を加え6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、薄黄色油状の標題化合物 171mg を得た。(収率 ; 40%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 2.41 (3H, s), 2.71 (4H, t, J=4.4Hz), 3.56 (4H, t, J=4.4Hz), 4.28 (2H, q, J=7.2Hz), 4.67 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.60 (1H, s), 7.75 (1H, d, 8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (2H, d, 8.8Hz).

(3-3) 1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン



1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]イソキノリン (320mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (16mg) を加え5分間攪拌した。反応混合物に、水 (16ml)、5N水酸化ナトリウム (16ml)、水 (48ml) を順次加え、酢酸エチルで希釈してセライト濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、再結晶 (エタノール) し、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 105mg を得た。(収率 ; 50%)



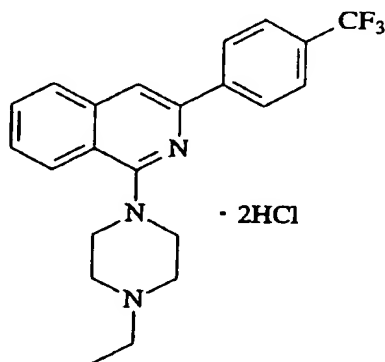
塩酸塩：

融点：131-133℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.85 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.36 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.38 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.42 (1H, t,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 3.45 (1H, t,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.96 (1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.95 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 364 (MH $^+$ ).

実施例4 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-1に従い、N-メチル-o-トルアミド (1.0g) と4-トリフルオロメチルベンゾニトリル (1.15g) を反応させて得た、3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキノリン-1-オンをオキシ塩化リン (10ml) に加え、110℃で3時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた1-クロロ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキノリンを、N-エチルピペラジン (10ml) と120℃で5時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.78 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 7.50 (br-t, 1H), 7.62 (br-t, 1H), 7.71 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (br-d, 1H), 8.26 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.19gを得た。

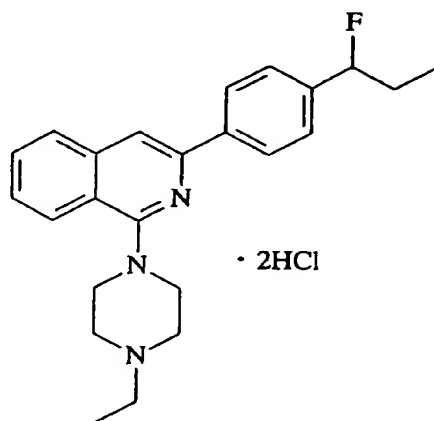
塩酸塩:

融点: 131-133°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.19-3.27 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 4H), 4.02 (br-d, 2H), 7.67 (ddd,  $J=8.4, 7.2, 1.2\text{Hz}$ , 2H), 7.79 (ddd,  $J=7.6, 7.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 2H), 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 11.27 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  416 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 5 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-フルオロプロピル)フェニル]イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 19 で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)]

フェニル]イソキノリン (0.53g) の塩化メチレン (30ml) 溶液に -78℃ でジエチルアミノサルファー・トリフルオリド (0.27g) を加え、1 時間攪拌後、室温に戻した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製し (0.38g)、さらに常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物 0.36g を得た。

遊離体:

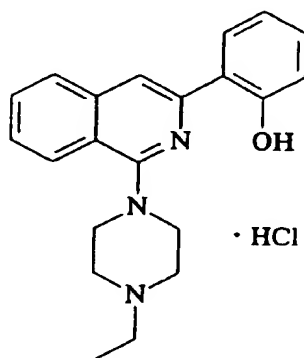
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.01 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.82-2.10 (m, 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 5.35-5.50 (m, 1H), 7.42 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

塩酸塩:

融点: 147-149℃

MS (FAB)  $m/z$  378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 6 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)イソキノリンの合成



実施例 8 で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン (0.38g) を 48% 臭化水素酸 (15ml) に溶解し、120℃ で 1.5 時間反応させた。反応液を半量に減圧濃縮し、氷冷した。析出した沈殿物をろ取し、少量の氷水で洗

浄した。沈殿物を2N水酸化ナトリウム水溶液で処理した後、沈殿物をろ取し、水、エーテル／n-ヘキサンで洗浄して、標題化合物の遊離体 0.23gを得た。遊離体 70mgを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物塩酸塩 71mgを得た。

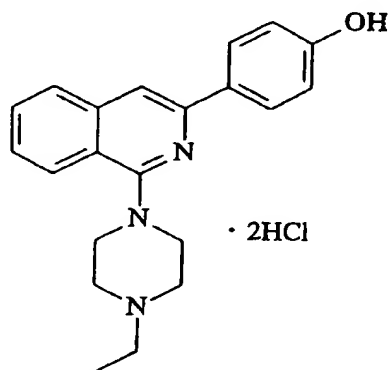
塩酸塩：

融点：228-230℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.90-4.08 (m, 2H), 6.95 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.95 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.80 (t, J=8.0Hz, 2H), 8.00-8.09 (m, 2H), 8.15 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.27 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 334 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例7 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリンの合成



実施例10で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (1.50g)を48%臭化水素酸 (15ml)に溶解し、120℃で1.5時間反応させた。反応液を半量に減圧濃縮し、氷冷した。析出した沈殿物をろ取し、少量の氷水で洗浄した。沈殿物を2N水酸化ナトリウム水溶液で処理した後、沈殿物をろ取し、水、エーテル／n-ヘキサンで洗浄後、温風乾燥して標題化合物 1.08gを得た。(収率；75%)

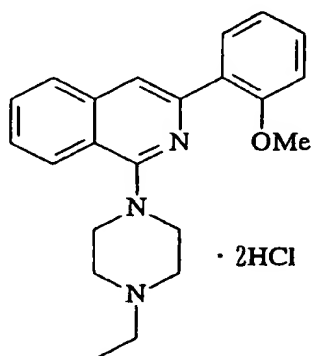
遊離体：

融点； 204-206℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.08 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.38-2.52 (m, 2H), 2.68 (br, 4H), 3.42 (br, 4H), 6.87 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.51 (ddd,  $J=8.0, 7.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (ddd,  $J=8.0, 7.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02-8.06 (m, 1H), 8.03 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 9.66 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  334 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 8 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-1に従い、N-メチル-o-トルアミド (2.30g) と2-メトキシベンゾニトリル (2.0g) を反応させて得た3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン-1-オンに、オキシ塩化リン (10ml) を加え、100℃で2時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加え分液した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた1-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリンを、N-エチルピペラジン (10ml) と120℃で8時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.02 (d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (t,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (br-t, 1H), 7.45 (t,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.42gを得た。

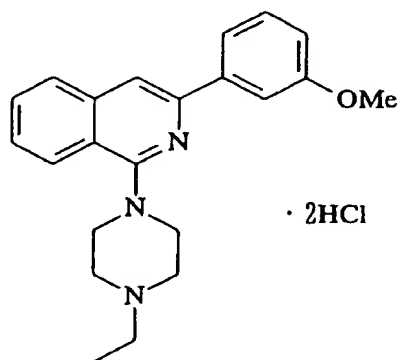
塩酸塩：

融点； 133-135℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.53-3.65 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (br-d, 2H), 7.11 (br-t, 1H), 7.19 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (br-t, 1H), 7.65 (br-t, 1H), 7.78 (br-t, 1H), 7.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.06 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 11.30 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  348 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 9 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1 に従い、N-メチル-o-トルアミド (1.49g) と 3-メトキシベンゾニトリル (1.33g) を反応させて得た 3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-オンを、実施例 10-2 に従ってオキシ塩化リン (10ml) と反応させ、1-クロロ-3-(3-メトキシフェニル)イソキノリンを得た。次いで、N-エチルピペラジン (10ml) と 120℃ で 6 時間

反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.17 (t, J=7.6Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.76 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.93 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.45 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.17 (d, J=8.0Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.27gを得た。

塩酸塩:

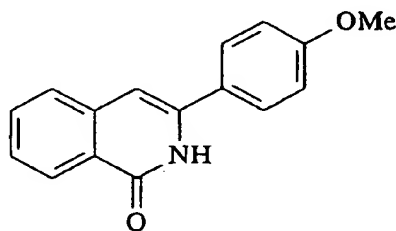
融点: 108-110℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.35 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.52-3.66 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.96-4.04 (m, 2H), 7.01 (br-d, 1H), 7.44 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.73-7.82 (m, 3H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 11.25 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 348 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 10 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリンの合成

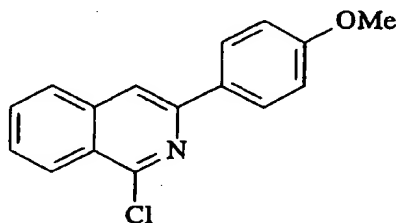
##### (10-1) 3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-オン



N-メチル-o-トルアミド (4.47g) の THF (100ml) 溶液に、1.6M n-BuLi (40ml, 2.2当量) を窒素雰囲気下、0℃で滴下した。2時間攪拌した後、溶液をドライアイス/アセトン浴で-70℃に冷却し、アニソール (4.0g) を一度に加えた。ドライアイス/アセトン浴をはずし、反応混合物を室温に戻した。3時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液とエーテルを加え、さらに1時間攪拌した。析出した白色沈殿物をろ取り、水、エーテル、n-ヘキサンの順に洗浄した。これを乾燥して標題化合物 1.72gを得た。(収率; 24%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) (ppm) 3.84 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.0Hz, 1H).

(10-2) 1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

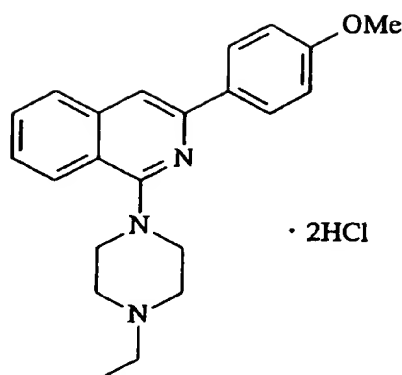


3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-オン (1.70g) をオキシ塩化リン (10ml) に加え、110℃で3時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、白色粉末状の標題化合物 1.76gを得た。(収率; 96%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.87 (s, 3H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (br-t, 1H), 7.71 (br-t, 1H), 7.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.0Hz, 1H).

(10-3) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

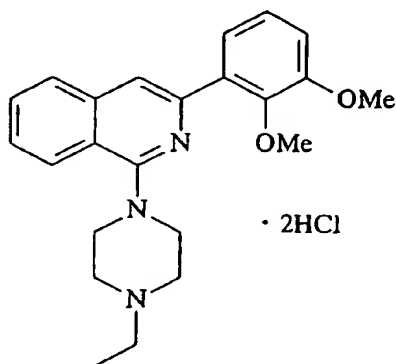




1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (0.89g)、N-エチルピペラジン (0.86g)、炭酸カリウム (1.10g) の混合物をジメチルホルムアミド (20ml) 中、90℃ で12時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡褐色油状の標題化合物 1.02gを得た。(収率; 88%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.59 (br, 4H), 3.87 (s, 3H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.43 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 11 3-(2,3-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1 に従い、N-メチル-o-トルアミド (1.49g) と 2,3-ジメトキシベンゾニトリル (1.63g) を反応させて得た 3-(2,3-ジメトキシフェニル)イソキノリン-1-オンを、オキシ塩化リン (10ml) に加え、110℃ で 3 時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた 1-クロロ-3-(2,3-ジメトキシフェニル)イソキノリンを、N-エチルピペラジン (15ml) と 120℃ で 5 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.94 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.47 (dt, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.56-7.19 (m, 2H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (d, J=7.6Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.19g を得た。

塩酸塩:

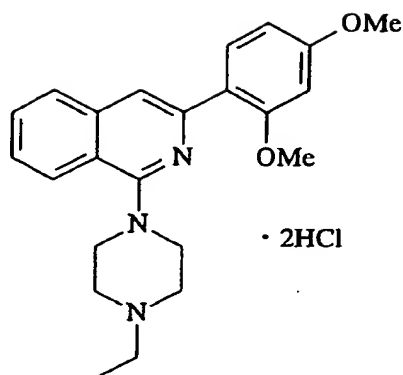
融点: 122-123℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.35 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.53 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (br-d, 2H), 7.14 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 11.19 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 12 3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソ

## キノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1 に従い、N-メチル-o-トルアミド (2.20g) と 2,4-ジメトキシベンゾニトリル (2.40g) を反応させて得た 3-(2,4-ジメトキシフェニル)イソキノリン-1-オンに、オキシ塩化リン (10ml) を加え、100℃ で 1 時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた 1-クロロ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)イソキノリンを、N-エチルピペラジン (15ml) と 110℃ で 12 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.57 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (dd,  $J=8.8, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.12g を得た。

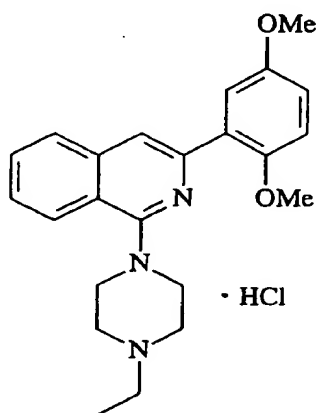
塩酸塩：

融点 ; 145-148℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.36 (t, J=7.4Hz, 3H), 3.35 (q, J=7.4Hz, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.64-3.75 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.17-4.26 (m, 2H), 6.66 (br-s, 1H), 6.67-6.82 (m, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.88-7.84 (m, 2H), 8.08 (br-d, 1H).

MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 13 3-(2,5-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-1に従い、N-メチル-o-トルアミド (1.64g) と2,5-ジメトキシベンゾニトリル (1.80g) を反応させて得た3-(2,5-ジメトキシフェニル)イソキノリン-1-オン (0.61g) を、実施例10-2に従い、オキシ塩化リン (10ml) と反応させ、1-クロロ-3-(2,5-ジメトキシフェニル)イソキノリンを得た。これをN-エチルピペラジン (15ml) と100℃で8時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.7

6 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.88 (dd,  $J=8.1, 2.4$  Hz, 1H), 6.96 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.46 (br-t, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.76-7.84 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.55gを得た。

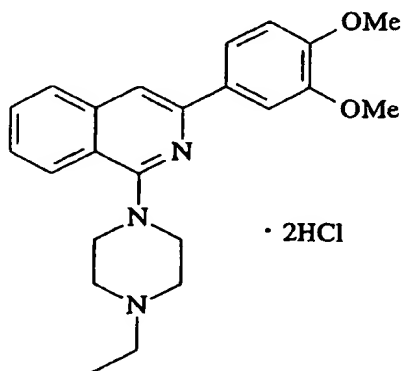
塩酸塩：

融点： 189-191℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.36 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.48 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (br-d, 2H), 6.98 (dd,  $J=8.0, 3.2$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.51 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.97 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 10.73 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  378 (M+H) $^+$ .

実施例 14 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1 に従い、N-メチル-o-トルアミド (2.60g) と 3,4-ジメトキシベンゾニトリル (2.83g) を反応させて得た 3-(3,4-ジメトキシフェニル)イソキノリン-1-オン (0.98g) を、オキシ塩化リン (15ml) と 80℃ で 3 時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、

飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた1-クロロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)イソキノリンを、N-エチルピペラジン(15ml)と100℃で5時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.19(t, J=7.2Hz, 3H), 2.78(m, 4H), 3.59(m, 4H), 3.95(s, 3H), 4.01(s, 3H), 6.98(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45(ddd, J=8.0, 7.2, 1.2Hz, 1H), 7.58(ddd, J=8.0, 7.2, 1.2Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.72(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.78(br-d, J=8.0Hz, 1H), 7.84(d, J=2.0Hz, 1H), 8.07(br-d, J=8.0Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 1.38gを得た。

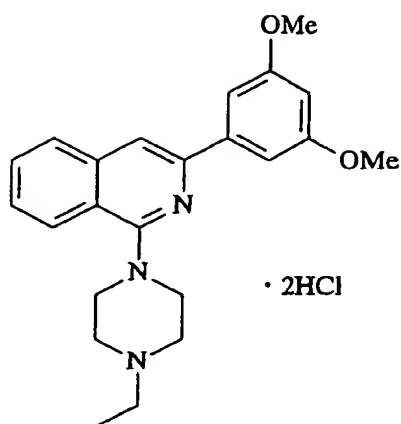
塩酸塩:

融点: 125-126.5℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.33(t, J=7.6Hz, 3H), 3.27(q, J=7.6Hz, 2H), 3.30(br-t, 2H), 3.45(br-t, 2H), 3.68(br-d, 2H), 3.74(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.98(br-d, 2H), 6.83(d, J=8.4Hz, 1H), 7.06(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.09(d, J=2.0Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.59(br-t, 1H), 7.65(br-d, 1H), 7.76(br-t, 2H), 7.90(br-d, 1H).

MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 15 3-(3,5-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-1に従い、N-メチル-o-トルアミド (1.49g) と3,5-ジメトキシベンソニトリル (1.63g) を反応させて得た3-(3,5-ジメトキシフェニル)イソキノリン-1-オンを、オキシ塩化リン (10ml) に加え、100℃で3時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。得られた1-クロロ-3-(3,5-ジメトキシフェニル)イソキノリンを、N-エチルピペラジン (15ml) と120℃で4時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.35 (br-d, 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.6Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.6Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、標題化合物を黄色粉末として得た (0.51g)。

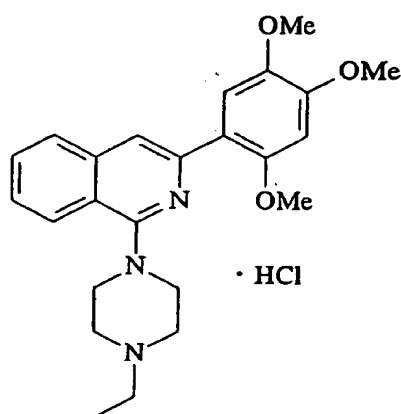
塩酸塩:

融点: 121-123℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.34 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (br-d, 2H), 6.57 (dd,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (dx2,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (br-t, 1H), 7.62 (br-t, 1H), 8.00 (br-d, 1H), 8.12 (br-d, 1H), 8.14 (s, 1H), 11.02 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  378 (M+H) $^+$ .

実施例 16 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン-2-塩酸塩の合成



実施例 10-1 に従い、N-メチル-o-トルアミド (1.50g) と 2,4,5-トリメトキシベンゾニトリル (1.93g) を反応させて得た 3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリン-1-オンを、実施例 10-2 に従い、オキシ塩化リン (10ml) と反応させ、1-クロロ-3-(2,4,5-トリメトキシフェニル)イソキノリンを得た。次いで、N-エチルピペラジン (15ml) と 120℃ で 5 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.43 (t,  $J=$



8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.23gを得た。

塩酸塩：

融点： 158-160℃

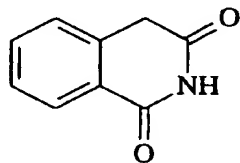
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.35 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.52 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (br-d, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08-8.13 (m, 1H), 10.76 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 17 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)

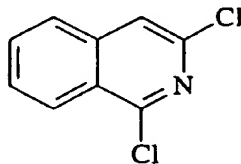
##### イソキノリン・塩酸塩の合成

##### (17-1) ホモフタルイミド



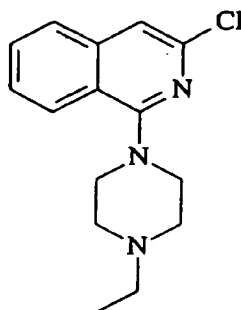
無水ホモフタル酸 (20g) と尿素 (60g) を 170℃ で 1 時間 反応させた。反応混合物を冷却し、水 (500ml) を加えて沈殿物をろ取し、水洗後、温風乾燥してホモフタルイミドの白色粉末 10.5g を得た。

##### (17-2) 1,3-ジクロロイソキノリン



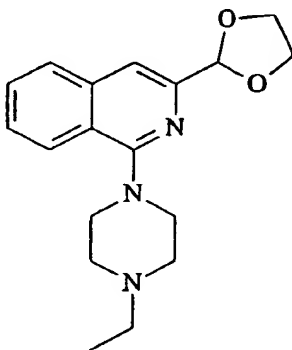
ホモフタルイミド (10.5g) とフェニルホスホン酸ジクロリド (30ml) の混合液を、2時間110℃で加熱した。反応混合物を冷却後、水を加え炭酸ナトリウムで中和した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄・乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) で精製して、白色結晶の標題化合物 9.30gを得た。

(17-3) 3-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン



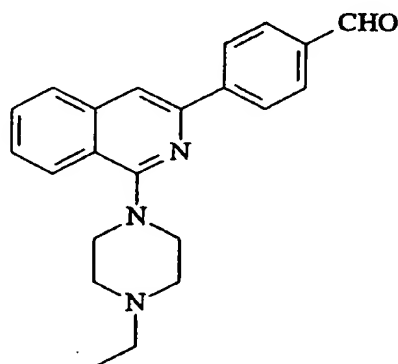
1,3-ジクロロイソキノリン (9.30g)、N-エチルピペラジン (5.90g)、炭酸カリウム (10.0g) をジメチルホルムアミド (70ml) 中、70℃で5時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡褐色油状の標題化合物 12.80gを得た。

(17-4) 3-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン



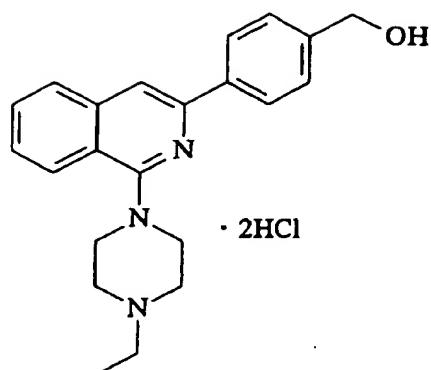
3-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (3.5g) と 4-(1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)-1-(1,3-ジオキサソラン-2-イル)ベンゼン (5.0g) を、ジメチルホルムアミド (50ml) 中、炭酸セシウム (7.3g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.3g) の存在下、80℃、窒素気流下で12時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 4.66gを得た。

(17-5) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ホルミルフェニル)イソキノリン



3-((1,3-ジオキサソラン-2-イル)フェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (4.50g) をメタノール (50ml) に溶解し、1N塩酸 (50ml) を加え、50℃で1時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 3.62gを得た。

(17-6) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)イソキノリン・塩酸塩



1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ホルミルフェニル)イソキノリン (0.35g) /メタノール (20ml) 溶液に、テトラヒドロホウ素化ナトリウム (0.20g) を0℃で加えた。反応液を30分攪拌後、濃縮し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出、乾燥、濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。これを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物 0.21gを得た。

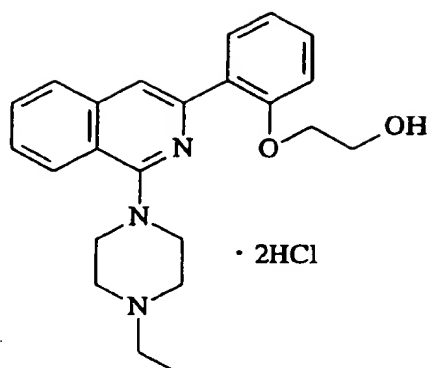
塩酸塩：

融点：145-147℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 4H), 3.99 (d, J=9.2Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.0Hz, 2H), 11.18 (m, 1H).

MS (FAB) m/z 348 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 1.8 3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-2-(2-ベンジルオキシエトキシ)ベンゼン (886mg) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (904mg) から油状物を得た。これにメタノール (30ml) とパラジウム/カーボン触媒 (200mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜反応させた。その後、反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。残渣を 1N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物を得た。これを常法により塩、塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶 733mg を得た。(収率; 89%)

塩酸塩:

融点: 158-160℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 4H), 3.79-3.82 (m, 2H), 4.00 (d, J=14.0Hz, 2H), 4.14-4.16 (m, 2H), 7.11 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (dt, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.64 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.29 (s, 1H).

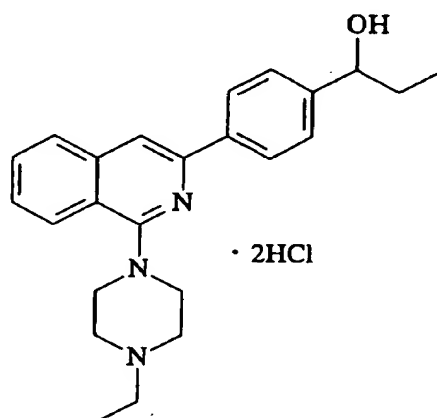
MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.54 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.74 (br, 4H), 3.53 (br, 4H), 3.92 (d, J=4.4Hz, 2H), 4.21 (d, J=4.4Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.0Hz,

z, 1H), 7.11 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.33 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.48 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.91 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 19 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 17-5 で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ホルミルフェニル)イソキノリン (1.20g) のテトラヒドロフラン (60ml) 溶液に、0℃で 3M エチルマグネシウムブロミド/ジエチルエーテル溶液 (2.0ml) を加え、2 時間攪拌した。反応液に 2N 塩酸水 (20ml) と酢酸エチルを加えた。水層を 2N 水酸化ナトリウム水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、標題化合物の遊離体 1.03g を得た。このうち 0.50g を常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物 0.48g を得た。

塩酸塩:

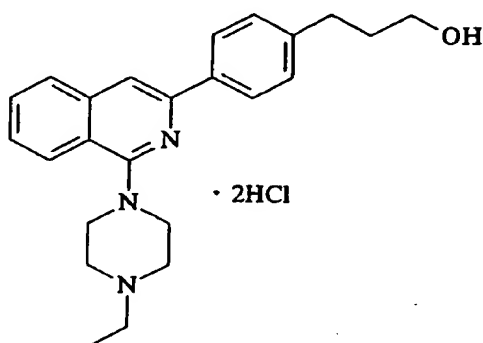
融点: 143-144℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 0.86 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.66 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.49-3.66 (m, 4H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.52 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.71-7.77 (m, 1H),

7.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 11.23 (m, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  376 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン・塩酸塩の合成



[4-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]トリブチルスタナン (2.998g) と 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.292g) をテトラキストリフェニルホスフィン (0.185g) の存在下、キシレン (20ml) 中、窒素雰囲気下で2時間反応させた。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を5N塩酸水で抽出した。水層を5N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]イソキノリンをテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (0.106g) の懸濁液に滴下した。反応液を室温で3時間攪拌し、冷却後、水、水酸化ナトリウム水、水の順に加え、室温で1時間攪拌した。沈殿物をろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン 0.527gを得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76-2.79 (m, 6H), 3.59 (br-t, 4H), 3.71 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物を得た。

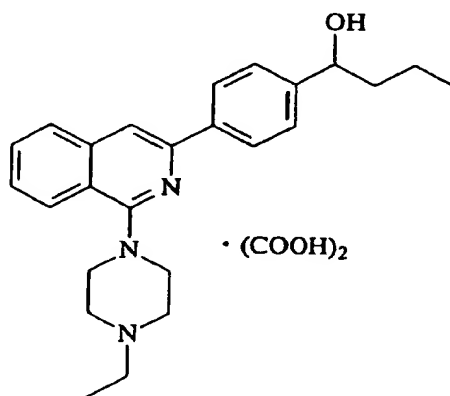
塩酸塩：

融点； 116-119℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.73-1.80 (m, 2H), 2.68 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.45 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 4.00 (br-d, 2H), 7.34 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 10.95 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  376 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 2.1 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシブチル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



(4-ブチリルフェニル)トリブチルスタナン (1.566g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.985g) をテトラキストリフェニルホスフィン (0.138g) の存在下、キシレン (20ml) 中、窒素雰囲気下で2時間反応させた。冷却後、反



応液をろ過し、ろ液を5N塩酸水で抽出した。水層を5N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ブチルフェニル)イソキノリン(0.177g)をメタノールに溶解し、過剰量の水素化ホウ素ナトリウムを少量ずつ加えた。反応終了を確認した後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物 0.150gを得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 0.95 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31-1.62 (m, 2H), 1.69-1.89 (m, 2H), 2.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br-s, 4H), 3.60 (br-s, 4H), 4.76 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.59 (br-t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 2H).

これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物を白色粉末として得た。

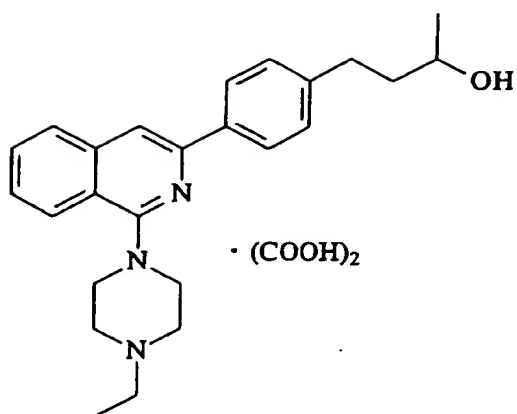
シュウ酸塩:

融点: 198.5-199.5℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 0.89 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.22-1.42 (m, 2H), 1.53-1.69 (m, 2H), 3.12 (br-q, 2H), 3.36 (br-s, 4H), 3.67 (br-s, 4H), 4.59 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.98 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10-8.15 (m, 3H).

MS (FAB) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 2.2 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



[4-(3-オキソブチル)フェニル]トリブチルスタナン (2.457g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.405g) をテトラキストリフェニルホスフィン (0.217g) の存在下、キシレン (20ml) 中、窒素雰囲気下で2時間反応させた。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を5N塩酸水で抽出した。水層を5N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-エトキシカルボニルプロピル)フェニル]イソキノリンをメタノールに溶解し、過剰量の水素化ホウ素ナトリウムで処理した。反応液を濃縮、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水洗浄、乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 0.346gを得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.25 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.79-1.85 (m, 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.70-2.86 (m, 6H), 3.59 (br-t, 4H), 3.87 (tq,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 ( $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06-8.11 (m, 3H).

これを常法によりシュウ酸塩とし、白色粉末状の標題化合物シュウ酸塩を得た。

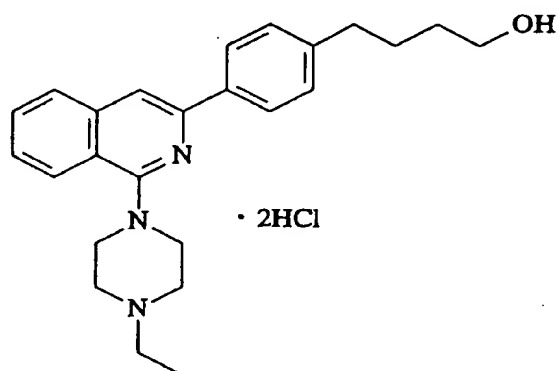
シュウ酸塩:

融点 ; 193-194℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.10 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 2H), 2.60-2.77 (m, 2H), 3.11 (br-q, 2H), 3.35 (br-s, 4H), 3.58-3.66 (m, 5H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.59 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 390 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 23 3-[4-(4-ヒドロキシブチル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 20と同様にして、1-ブromo-4-(4-アセトキシブチル)ベンゼン (1.57g) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.0g) から油状物を得た。これにメタノール (15ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (4ml) を加え、3時間還流させた。反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、油状物を得た。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶 656mg を得た。(収率 ; 66%)

塩酸塩 :

融点 ; 140-144℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 2.51 (br, 2H), 2.65 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2

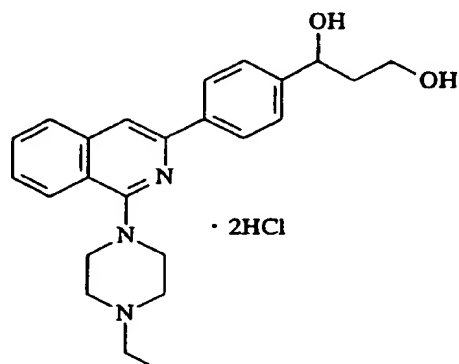
H), 3.54 (t, J=13.2Hz, 2H), 3.62 (d, J=10.8Hz, 2H), 3.98 (d, J=12.4Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.59 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 390 (M+H)+.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.61-1.77 (m, 4H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.59 (br, 4H), 3.68 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.58 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 2 4 3-(4-(1,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20と同様にして、1-ブロモ-4-(1,3-イソプロピリデンプロピル)ベンゼン (2.21g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (700mg) から油状物を得た。これにテトラヒドロフラン (15ml) と 1N 塩酸 (2ml) を加え、室温にて 3 時間反応させた。反応液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物を得た。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶 387mg を得た。(収率; 44%)

塩酸塩:

融点 ; 145-147℃

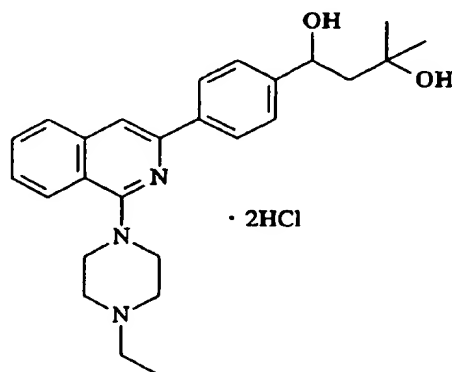
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.70-1.84 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.45-3.58 (m, 4H), 3.62 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.00 (d, J=13.2Hz, 2H), 4.72-4.75 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.74 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.07 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.45 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.67 (br, 4H), 3.35-3.60 (m, 2H), 3.44 (br, 4H), 4.61 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.73-4.75 (m, 1H), 5.20 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 25 3-[4-(1,3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンの合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブromo-4-(1,3-イソプロピリデン-3-メチル-ブチル)ベンゼン(1.87g)および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(413mg)から油状物を得た。これにテトラヒドロフラン(10ml)と1N塩酸水溶液(0.5ml)を加え、室温にて3時間反応させた。この反応液を1N水酸

化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、油状物を得た。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶 289mgを得た。(収率; 69%)

塩酸塩:

融点: 190-192℃

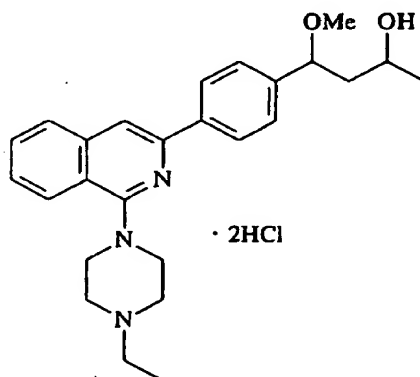
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.19 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.37 (br, 2H), 3.50 (t, J=13.6Hz, 2H), 3.63 (d, J=7.2Hz, 2H), 4.00 (d, J=12.8Hz, 2H), 4.59 (br, 2H), 4.94 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07-8.16 (m, 4H).

MS (FAB) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 2H), 2.65 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.67 (br, 4H), 3.44 (br, 4H), 4.74 (s, 1H), 4.91-4.93 (m, 1H), 5.41 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.69 (dt, J=8.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 26 3-[4-(3-ヒドロキシ-1-メトキシブチル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンの合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-(3-ヒドロキシ-1-メトキシブチル)ベンゼン(1.59g)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(957mg)から油状物を得た。これにメタノール(10ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(1ml)を加え、3時間還流させた。反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物を得た。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶 196mgを得た。(収率; 20%)

塩酸塩:

融点: 171-174℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.06 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.91-1.98 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.21-3.26 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.39-3.51 (m, 4H), 3.63 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 4.01 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 4.35 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

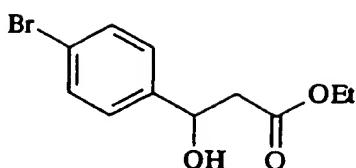
MS (FAB)  $m/z$  420 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.60 (br, 4H), 3.74 (br, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 4.45 (dd,  $J=10.0, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

実施例 27 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)フェニル]イソキノリンの合成

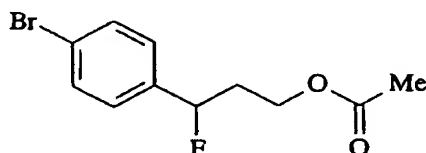
(27-1) 3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル



酢酸エチル (5.8ml) をテトラヒドロフラン (80ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 $-70^{\circ}\text{C}$  で 1.5M リチウムジイソブ릴アミド/シクロヘキサン溶液 (43ml) を加えて 15 分間攪拌した。反応混合物に 4-ブロモベンズアルデヒド (10.151g) / テトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加えて 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、(NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 11.906g を得た。(収率 ; 80%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.27 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.68-2.71 (2H, m) , 3.38 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ) , 4.19 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 5.07-5.12 (1H, m) , 7.26 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.48 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) .

(27-2) 酢酸 3-(4-ブロモフェニル)-3-フルオロプロパン



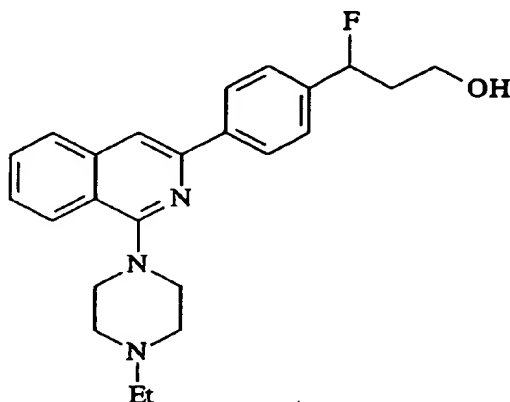
3-(4-ブロモフェニル)-3-ヒドロキシプロピオン酸エチル (7.443g) とジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (237ml) から、実施例 132 と同様に処理して得た生成物を、テトラヒドロフラン (60ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (1.005g) を加えて、20 分間攪拌した。反応混合物に、水 (1ml) 、5N 水酸化ナトリウム (1ml) 、水 (3ml) を順次加え、不溶物をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をピリジン (30ml) に溶解し、無水酢酸 (3.5ml) とジメチルアミノピリジン (182mg) を加え、30 分間室温攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ



ラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、薄黄色油状の標題化合物 4.542gを得た。(収率: 61%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.06 (3H, s), 2.06-2.31 (2H, m), 4.11-4.29 (2H, m), 5.54 (1H, ddd,  $J=47.6\text{Hz}$ , 8.8Hz, 4Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

(27-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)フェニル]イソキノリン



酢酸 3-(4-ブロモフェニル)-3-フルオロプロパンエステル (833mg) とビス (トリブチルチン) (2ml) を、実施例 161-2 と同様に処理した後、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (321mg) と実施例 300 と同様に処理して、吸湿性黄色結晶の標題化合物塩酸塩 187mg を得た。(収率: 40%)

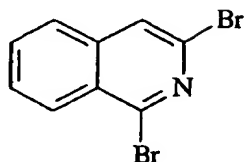
塩酸塩:

融点: 141-146°C

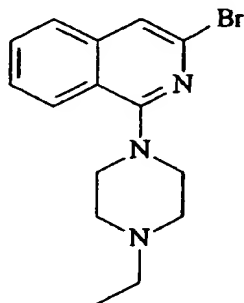
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.31 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.70-2.20 (2H, m), 3.21 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.22 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.32 (1H, t,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 3.35 (1H, t,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 3.43-3.53 (4H, m), 3.61 (2H, d,  $J=10.4\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.70 (1H, ddd,  $J=48\text{Hz}$ , 9.2Hz, 4Hz), 7.39-7.76 (4H, m), 7.95-8.24 (5H, m), 10.75-10.85 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 394 (MH<sup>+</sup>).

実施例 28 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシメチル-3-フル

オロ(フェニル)イソキノリン・塩酸塩の合成(28-1) 1,3-ジブロモイソキノリン

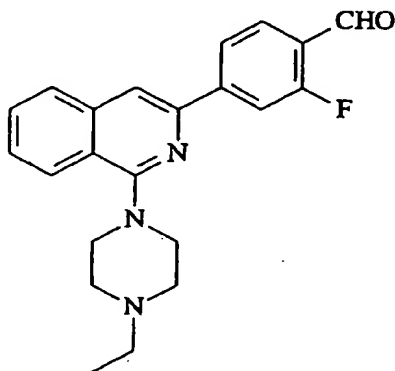
オキシ臭化リン (23.5g) に 1,4-ジオキサン (84ml) を加え、室温で溶解した。この混合液にホモフタルイミド (6.0g) を少量ずつ加えた後、35分間加熱還流した。反応液を冷却し、クロロホルム (300ml)、メタノール (50ml) に溶解し、減圧濃縮した。析出した結晶をろ取し、2-プロパノールで洗浄、50℃で1時間乾燥して、淡褐色結晶の標題化合物 6.1g を得た。(収率; 57%)

(28-2) 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

1,3-ジブロモイソキノリン (2.70g)、N-エチルピペラジン (1.16g)、炭酸カリウム (3.50g) を DMF (30ml) 中、80℃で5時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物 2.21g を得た。

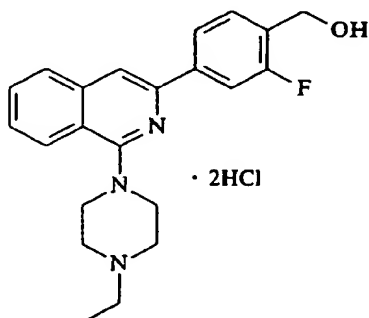
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.54 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.66-2.73 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.58 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H).

(28-3) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-フルオロ-4-ホルミル)フェニル]イソキノリン



4-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド (5.0g) とヘキサブチルジチン (14.3g) を、テトラキストリフェニルホスフィン (0.38g) の存在下、キシレン (50ml) 中で加熱して得た 2-フルオロ-4-トリブチルスタニルベンズアルデヒド (2.20g) と、(28-2) で得た 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.20g) を、テトラキストリフェニルホスフィン (0.3g) の存在下、窒素雰囲気下、キシレン中で4時間反応させた。冷却後、反応液を2N塩酸水で抽出、5N水酸化ナトリウム水でアルカリ性とし、酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、標題化合物 0.92gを得た。

(28-4) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシメチル-3-フルオロ)フェニル]イソキノリン・塩酸塩



1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-フルオロ-4-ホルミル)フェニル]イソキノリン (0.25g) のメタノール (20ml) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (0.10g) を加えた。反応液を30分間攪拌後、濃縮し、残渣に水を加え、塩化メチレンで抽出、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。これを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物 0.15gを得た。

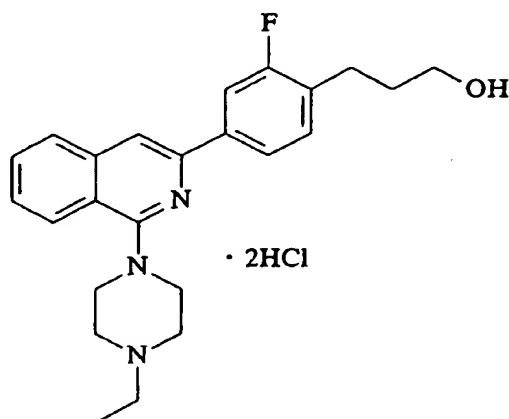
塩酸塩：

融点：228℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.35 (br-q, 2H), 3.49-3.67 (m, 4H), 4.01 (br-d, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.57-7.67 (m, 1H), 7.76 (br-t, 1H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 366 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 29 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン・塩酸塩の合成



2-フルオロ-4-トリブチルスタニル桂皮酸エチル (1.918g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.090g) をテトラキストリフェニルホスフィン (0.153g) の存在下、キシレン (20ml) 中、窒素雰囲気下で2時間反応させた。冷却後、

反応液をろ過し、ろ液を5N塩酸水で抽出した。水層を5N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(2-エトキシカルボニルエテン-1-イル)フェニル]イソキノリン(1.222g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、水素化アルミニウムリチウム(0.211g)の懸濁液に滴下した。反応液を8時間加熱還流し冷却後、水、水酸化ナトリウム水、水の順に加え、1時間室温で攪拌した。沈殿物をろ別し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン 0.226gを得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 1.90-1.97(m, 2H), 2.56(q, J=7.2Hz, 2H), 2.76(br-t, 4H), 2.80(t, J=7.4Hz, 2H), 3.59(br-t, 4H), 3.72(t, J=7.4Hz, 2H), 7.16-7.19(m, 1H), 7.47(br-t, 1H), 7.60(br-t, 1H), 7.66(s, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 1H), 7.85-7.89(m, 2H), 8.08(d, J=8.0Hz, 1H).

この遊離体を常法により塩酸塩とし、標題化合物を黄色粉末として得た。

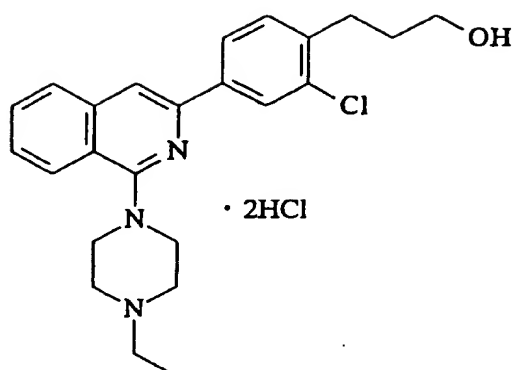
塩酸塩:

融点: 126-127℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 1.71-1.78(m, 2H), 2.70(br-t, 2H), 3.21-3.28(m, 2H), 3.31-3.40(m, 2H), 3.46(t, J=6.4Hz, 2H), 3.48(br-t, 2H), 3.64(br-d, 2H), 4.02(br-d, 2H), 7.42(dd, J=8.2, 8.2Hz, 1H), 7.63(br-t, 1H), 7.76(br-t, 1H), 7.93-8.00(m, 3H), 8.12-8.14(m, 2H).

MS(FAB) m/z 394(M+H)<sup>+</sup>.

実施例30 3-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-3-クロロ-4-エチルプロピナイトベンゼン (1.92g) および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル) イソキノリン (1.3g) から油状物を得た。これに、氷冷下、テトラヒドロフラン (20ml) とリチウムアルミニウムハイドライド (120mg) 加え、室温にて1時間で反応させた。その後、水 (0.1ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (0.1ml)、水 (0.3ml) を順次加え、室温下、1時間攪拌させた。残渣を濾過、酢酸エチルで洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物を得た。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶 900mgを得た。(収率 ; 71%)

塩酸塩 :

融点 ; 123-124℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.79 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.48 (t, J=6.4Hz, 4H), 3.65 (d, J=11.6Hz, 2H), 4.00 (d, J=13.2Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.63 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.22 (d, J=1.6Hz, 1H).

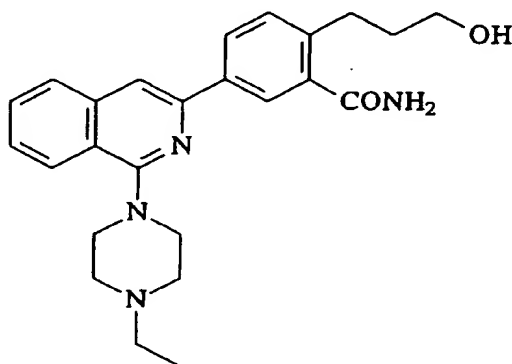
MS (FAB) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.67 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 2.88 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.58 (br, 4H), 3.72 (t, J=6.4Hz, 2H).

7.32 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H).

実施例 3 1 3-[3-カルボキシアミド-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンの合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-3-カルボキシアミド-4-(3-アセトキシプロピル)ベンゼン (1.04g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (409mg) から黄色油状物を得た。これにメタノール (10ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、室温で終夜反応させた。反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、メタノール/ジエチルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色結晶 125mg を得た。(収率 ; 30%)

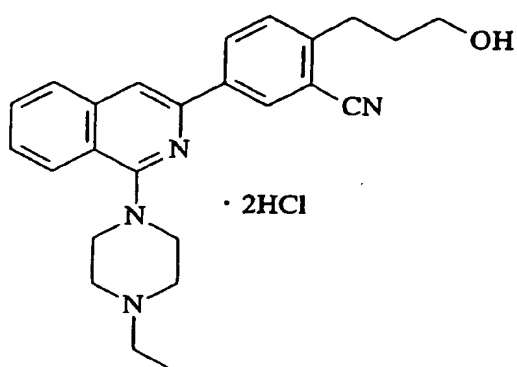
遊離体 :

融点 ; 213-218℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.08 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.76 (tt,  $J=8.0, 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (br, 4H), 2.80 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.44 (br, 4H), 3.39-3.44 (m, 2H), 4.54 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (s, 1H), 7.57 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 8.14 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  419 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3 2 3-[3-シアノ-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、5-プロモ-3-カルボキシアミド-4-(3-アセトキシプロピル)ベンゼン (1.15g) および 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (442mg) から黄色油状物を得た。これに THF (5ml) と四塩化炭素 (5ml) とトリフェニルホスフィン (588mg) を加え、60℃ で 4 時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、生成物を 2N 塩酸で抽出した。水層を 2N 水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣にメタノール (10ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、50℃ で 30 分間反応させた。反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、黄色油状物 191mg を得た (収率; 45%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の白色結晶を得た。

塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.78-1.85 (m, 2H), 2.89 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.49 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 4.02 (d, J=13.6Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.78 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (dd,



$J=8.4, 2.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $8.54\text{ (d, } J=2.0\text{Hz}, 1\text{H})$ .

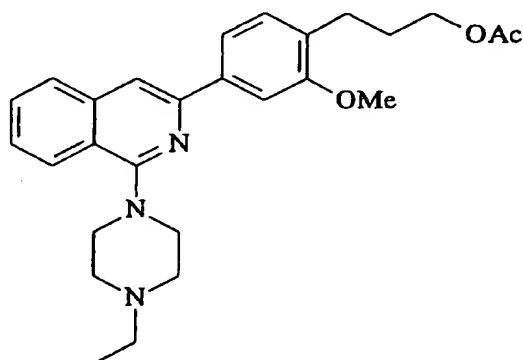
MS (FAB)  $m/z$  401 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm) 1.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}, 3\text{H}$ ), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.59 (q,  $J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 2.79 (br, 4H), 3.01 (t,  $J=7.2\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 3.61 (br, 4H), 3.75 (t,  $J=6.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.44 (d,  $J=8.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.51 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.62 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.68 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 8.29 (dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 8.43 (d,  $J=1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ).

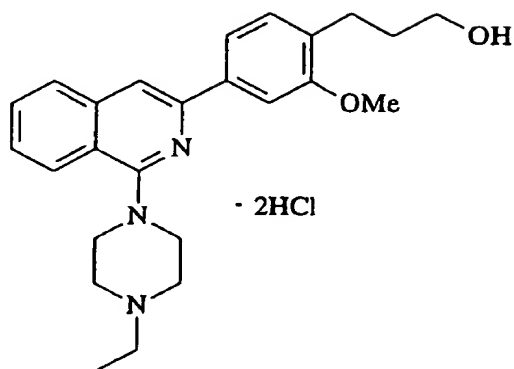
実施例 3 3 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシフェニル]イソキノリン・塩酸塩の合成

(33-1) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-アセトキシプロピル)-3-メトキシフェニル]イソキノリン



2-(3-アセトキシプロピル)-5-トリブチルスチルアニソール (0.92g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.37g) を、テトラキストリフェニルホスフィン (0.3g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下で4時間反応させた。冷却後、反応液をろ過、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、標題化合物 0.28gを得た。

(33-2) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メト

キシフェニル]イソキノリン・塩酸塩

1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-アセトキシプロピル)-3-メトキシフェニル]イソキノリンをメタノール(10ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム水(2ml)を加え、50℃で2時間反応させた。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製し、常法に従って塩酸塩として、黄色粉末結晶の標題化合物 0.18gを得た。

塩酸塩:

融点: 123-124℃

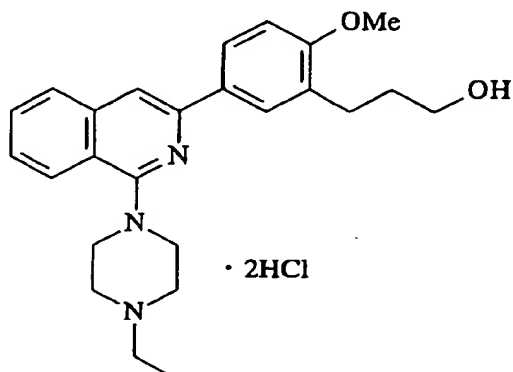
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 1.66-1.76(m, 2H), 2.59-2.68(m, 2H), 3.20-3.29(m, 2H), 3.36(br-q, 2H), 3.41-3.55(m, 4H), 3.64(br-d, 2H), 3.93(s, 3H), 4.02(br-d, 2H), 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(br-t, 1H), 7.76(br-t, 1H), 7.70-7.78(m, 2H), 7.99(d, J=8.4Hz, 1H), 8.09-8.14(m, 2H).

MS (FAB) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 1.84-1.92(m, 2H), 2.54(q, J=7.2Hz, 3H), 2.73-2.81(m, 6H), 3.58(m, 4H), 3.63(t, J=7.6Hz, 3H), 3.96(s, 3H), 7.23(d, J=6.4Hz, 1H), 7.45(t, J=7.6Hz, 1H), 7.57(t, J=7.6Hz, 1H), 7.65(br-d, 1H), 7.68(s, 1H), 7.77-7.82(m, 2H), 8.07(d, J=8.0Hz, 1H).

実施例 3 4 3-(3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-3-(3-アセトキシプロピル)-4-メトキシベンゼン (2.57g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.7g) から油状物を得た。これにメタノール (10ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) を加え、3 時間加熱還流させた。反応液を冷却後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶 1.2g を得た。(収率 ; 74%)

塩酸塩 :

融点 : 157-160℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.72-1.79 (m, 2H), 2.67 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.47 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.53 (t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 8.04 (dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

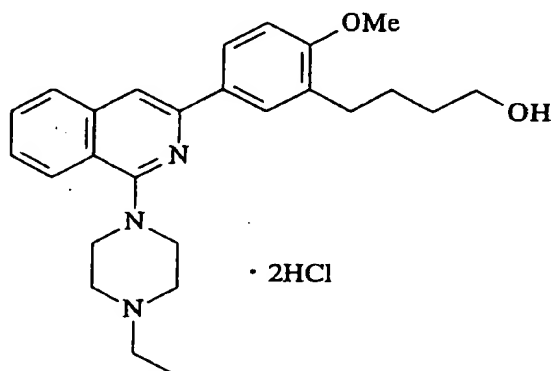
MS (FAB)  $m/z$  406 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.93 (tt,  $J=7.2, 6.4\text{Hz}$ , 2H),

2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 2.82 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.58 (br, 4H), 3.66 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 3.5 3-[3-(4-ヒドロキシブチル)-4-メトキシフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブromo-3-(4-アセトキシブチル)-4-メトキシベンゼン (1.54g) および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (913mg) から、油状物を得た。この油状物にメタノール (10ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (2ml) 加え、室温下で2時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物 805mgを得た (収率 ; 90%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 128-132℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 2.63 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.41 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.52 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.62 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.97 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.70 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.94 (d,

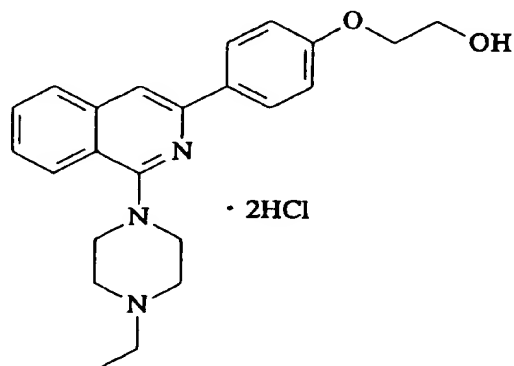
$J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (s, 1H), 8.02 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  420 (N+H) +.

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.67-1.74 (m, 4H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.58 (br, 4H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 36 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例7で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (1.0g) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (0.14g) を加えた。水素の発生が終了した後、2-(1-ブチル)ジメチルシリルオキシエチルブロミド (1.0g) を加え、8時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣に2N塩酸水を加え、50℃で30分攪拌した。反応液を酢酸エチルで洗浄し、水層に2N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール

系)で精製して、白色粉末状の標題化合物の遊離体を得た。これを常法により塩酸塩とし、淡黄色粉末状の標題化合物 0.71gを得た。

塩酸塩:

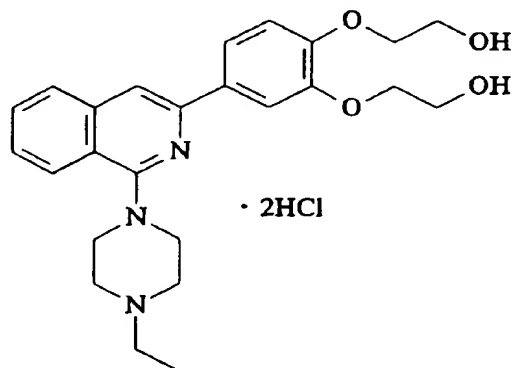
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.40 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.50 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.97 (br-d, 2H), 6.90 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.55 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (s, 2H), 7.91-7.96 (m, 1H), 8.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 10.92 (br-s, 1H).

遊離体:

融点: 127-129°C

MS (FAB)  $m/z$  378 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 3.7 3-[3,4-ジ(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 20と同様に処理して得た 3-[3,4-ジ(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]-1-クロイソキノリン (1.97g) と、炭酸カリウム (2.5g)、N-エチルピペラジン (5 ml) から、3-[3,4-ジ(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン 2.23gを得た。これを塩酸塩とし、メタノール (100ml) とパラジウム/カーボン触媒 (50mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜反応させた。その後、反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。残渣に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩

水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製して、黄色油状物 686mgを得た(収率; 44%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の白色結晶を得た。

塩酸塩:

融点; 130-132℃

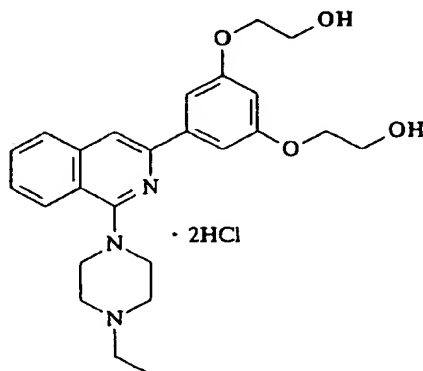
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.33(t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.28(m, 2H), 3.32-3.40(m, 2H), 3.51(t, J=12.8Hz, 2H), 3.63(d, J=11.2Hz, 2H), 3.74-3.78(m, 4H), 4.00(d, J=13.2Hz, 2H), 4.07(t, J=5.2Hz, 2H), 4.14(t, J=5.2Hz, 2H), 7.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.73(dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.76(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.81(d, J=2.4Hz, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H).

MS(FAB) m/z 438 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.19(t, J=7.2Hz, 3H), 2.57(q, J=7.2Hz, 2H), 2.78(br, 4H), 3.58(br, 4H), 3.97-4.01(m, 4H), 4.18-4.20(m, 2H), 4.26-4.27(m, 2H), 7.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.59(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.78(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 7.91(d, J=2.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 38 3-[3,5-ジ(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例20と同様に処理して得た3-[3,5-ジ(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]-1-クロロイソキノリン(1.24g)と、炭酸カリウム(1.6g)およびN-エチルピペラジン(5ml)から、3-[3,3-ジベンジルオキシエトキシフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン 1.70gを得た。これを塩酸塩とし、実施例18と同様にし、パラジウム/カーボン触媒(50mg)を加えて処理し、標題化合物の遊離体 510 mgを得た(収率; 42%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点: 232-234℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm) 1.33(t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.28(m, 2H), 3.32-3.40(m, 2H), 3.46-3.52(m, 2H), 3.65(d, J=11.6Hz, 2H), 3.76(t, J=5.2Hz, 4H), 3.99(d, J=13.2Hz, 2H), 4.09(t, J=5.2Hz, 4H), 6.57(t, J=2.0Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.62(t, J=8.0Hz, 1H), 7.76(t, J=8.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 1H), 8.13(d, J=8.0Hz, 1H), 8.15(s, 1H).

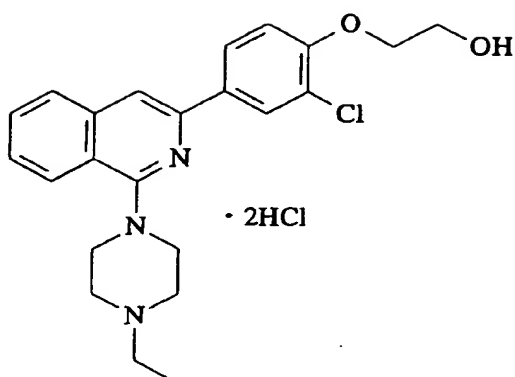
MS(FAB) m/z 438(M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 2.57(q, J=7.2Hz, 2H), 2.78(br, 4H), 3.58(br, 4H), 4.01(t, J=4.8Hz, 4H), 4.18(t, J=4.8Hz, 4H), 6.54(t, J=2.0Hz, 1H), 7.40(d, J=2.0Hz, 2H), 7.48(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.60(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 8.09(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例39 3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成





実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-3-クロロ-4-(2-ベンジロキシエトキシ)ベンゼン (2.52g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.3g) から油状物を得た。これにメタノール (30ml) とパラジウム／カーボン触媒 (200mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜反応させた。その後、反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。この残渣に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にした後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル系) で精製し、油状物 1.26g を得た (収率 ; 99%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 138-140℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.53 (t, J=13.6Hz, 2H), 3.64 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.79 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.99 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.17 (t, J=4.8Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.4Hz, 1H).

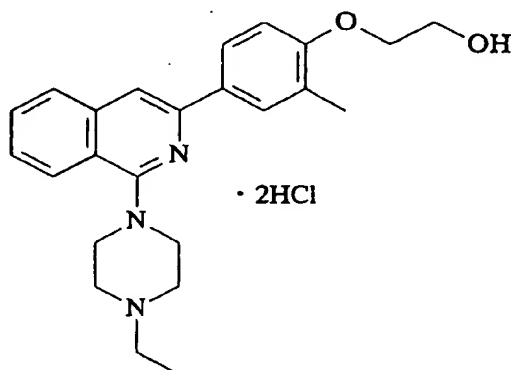
MS (FAB) m/z 412 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.59 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.7

9 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 4.03 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.22 (t, J=4.4Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 40 3-[3-メチル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブromo-3-メチル-4-(2-ベンジロキシエトキシ)ベンゼン(1.48g)および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(495mg)から油状物を得た。これにメタノール(30ml)とパラジウム／カーボン触媒(100mg)を加え、水素雰囲気下、室温で終夜反応させた。その後、反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。この残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン／酢酸エチル系)で精製し、油状物 200mgを得た(収率; 44%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点: 133-136℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.33(t, J=7.2Hz, 3H), 2.28(s, 3H), 3.18-3.28(m, 2H), 3.30-3.40(m, 2H), 3.50(t, J=12.0Hz, 2H), 3.64(d, J=10.8Hz, 2H), 3.77(t, J=

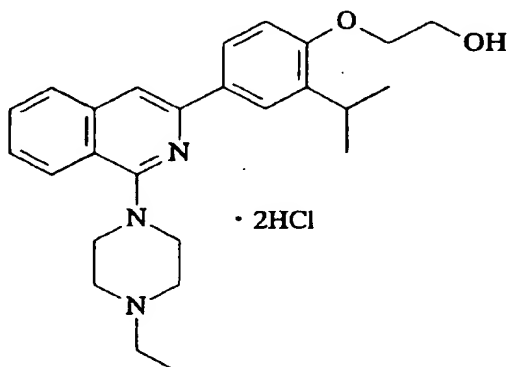
4.8 Hz, 2H), 3.99 (d, J=14.0 Hz, 2H), 4.07 (t, J=5.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.99-8.03 (m, 3H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 392 (M+H)+.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.58 (br, 2H), 2.78 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 4.02 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.17 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.99 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 1H).

実施例 4.1 3-[3-イソプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-3-イソプロピル-4-(2-ベンジルオキシエトキシ)ベンゼン (3.45g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.0g) から油状物を得た。これにメタノール (80ml) とパラジウム/カーボン触媒 (300mg) 加え、水素雰囲気下、室温で終夜反応させた。反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。残渣に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、油状物 650mg を得た (収率: 40%)。これを常法により塩酸塩とし、標題

化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点； 248-250℃ (分解)

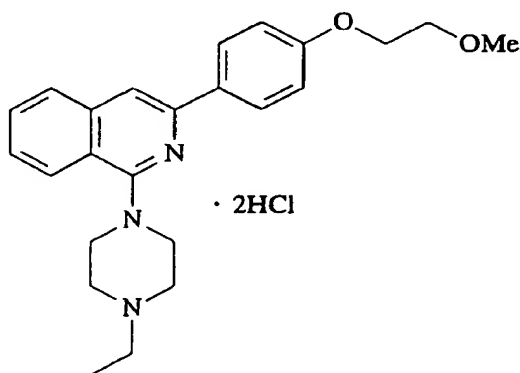
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.26 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.26-3.28 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 3H), 3.60 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.64 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.78 (t, J=4.8Hz, 1H), 3.99 (d, J=13.2Hz, 2H), 4.08 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.26-4.28 (m, 1H), 4.40-4.42 (m, 1H), 7.08 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.99-8.06 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.28 (d, J=7.2Hz, 6H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.59 (br, 4H), 4.02 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.16 (t, J=4.4Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 4 2 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例7で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.420g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、60%水素化ナトリ

ウム (0.06g) を加えた。水素の発生が終了した後、2-メトキシエチルブロミド (178  $\mu$ l) を加え、50℃で3.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、白色粉末の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]イソキノリンを得た。これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物 0.457gを得た。

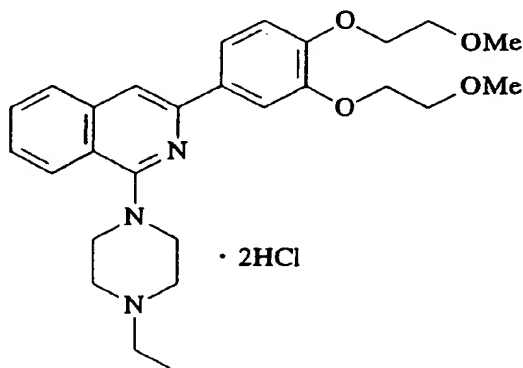
塩酸塩:

融点: 184.5-185℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.31-3.39 (2H, m), 3.33 (s, 3H), 3.49 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.69-3.71 (m, 2H), 3.99 (br-d, 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 7.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (br-t, 1H), 7.72 (br-t, 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 10.74 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  392 (M+H) $^+$ .

実施例 4 3 3-[3,4-ジ(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 20 と同様にして、3-[3,4-ジ(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-クロロイソキノリン (1.28g)、炭酸カリウム (913mg) とエチルピペラジン (30ml) から標題化合物の遊離体 1.45mg を得た (収率: 95%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化

合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点： 143-144℃

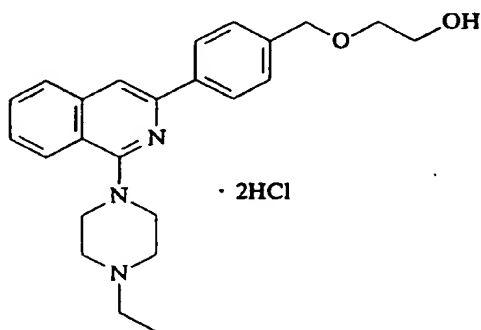
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.54-3.63 (m, 4H), 3.69-3.71 (m, 4H), 3.99 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.23-4.25 (m, 2H), 7.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (td,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  466 (M+H) $^+$ .

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (br, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.57 (br, 4H), 3.79-3.84 (m, 4H), 4.21-4.24 (m, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 7.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

実施例 4-4 3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)メチルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブromo-4-(2-ベンジルオキシエトキシ)メチルベンゼン (1.72g) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (854mg) から油状物を得た。これにメタノール (20ml) とパラジウム／

カーボン触媒 (20mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜反応させた。その後、反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。残渣に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状物 567mg を得た (収率 ; 73%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 129-131℃

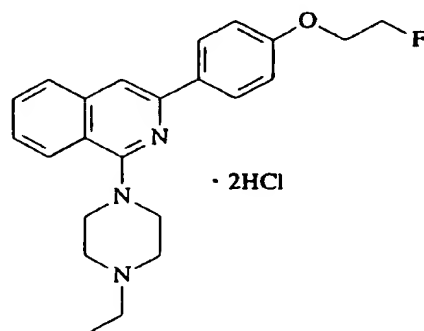
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 8H), 4.00 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.4Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 3.64 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.79 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (dt, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.59 (dt, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 4.5 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例7で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン(0.514g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(0.075g)を加えた。水素の発生が終了した後、2-フルオロエチルプロミド(230 $\mu$ l)を加え、8時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、白色粉末の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]イソキノリン 0.582gを得た。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物を黄色粉末として得た。

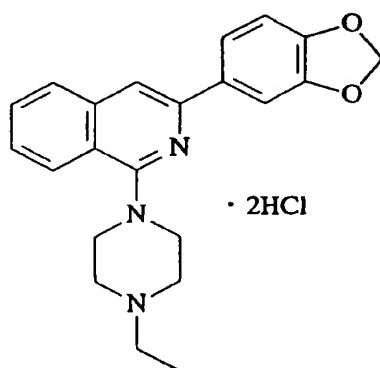
塩酸塩:

融点: 223-224 $^{\circ}$ C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.50 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.99 (br-d, 2H), 4.41 (dt,  $J=4.0, 30.0\text{Hz}$ , 2H), 4.79 (dt,  $J=4.0, 48.0\text{Hz}$ , 2H), 7.11 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 10.77 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  380 (M+H) $^{+}$ .

実施例46 3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例2と同様にして、3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1-クロロイソキノ



リン (356mg) とエチルピペラジン (10ml) から、標題化合物の遊離体 425mg を得た (収率 ; 94%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.52 (t,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.99 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 6.10 (s, 2H), 7.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

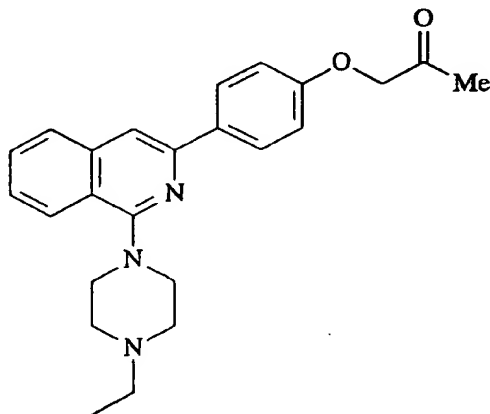
MS (FAB)  $m/z$  362 (M+H) $^+$ .

融点 : 223-227 $^{\circ}\text{C}$

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (br, 4H), 3.58 (br, 4H), 6.02 (s, 2H), 6.91 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (s, 1H), 7.69 (dd,  $J=8.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (br, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 4.7 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-アセトニルオキシフェニル)イソキノリンの合成



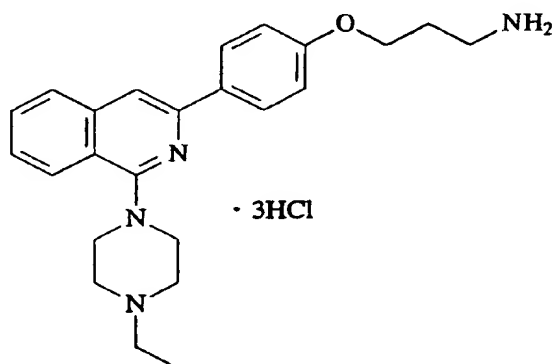
実施例 49 と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-ヒドロキシフェ

ニル)イソキノリン (319mg) と 1-ブロモ-2-プロパノン (100ml) から、黄色油状の標題化合物 346mg を得た。(収率 ; 80%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.31 (3H, s) , 2.56 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.76 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 3.58 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 4.59 (2H, s) , 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.45 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.57 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.61 (1H, s) , 7.76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.13 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) .

ESI-Mass ; 390 (MH $^+$ ) .

実施例 4.8 3-[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



3-[4-(3-フタルイミドプロピルオキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (182mg) にヒドラジンモノハイドレイド (0.16ml) とエタノール (50ml) を加え、4時間加熱還流させた。その後、反応溶液をクロロホルムと水に分配し、有機層を飽和食塩水洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物の遊離体 482mg を得た (収率 ; 48%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 173-176℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) , 2.04-2.12 (m, 2H) , 2.94

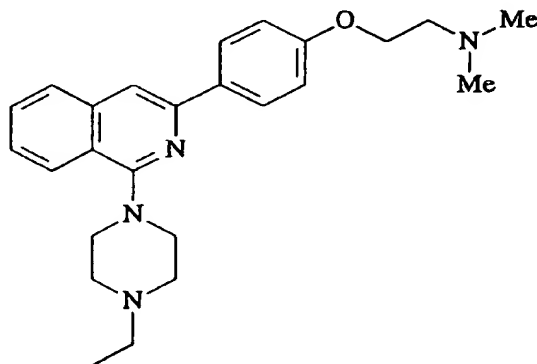
-3.00 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 4H), 3.97 (d,  $J=12.8$  Hz, 2H), 4.16 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.58 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.13 (br, 2H), 8.17 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H).

MS (FAB)  $m/z$  391 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.04 (s, 2H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.55 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.42 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.58 (br, 4H), 4.12 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H).

実施例 4-9 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]イソキノリンの合成



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (500 mg) を、N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (144mg) を加え45分間室温撹拌した。反応液を再び氷冷し、2-ジメチルアミノメチルクロライド塩酸塩 (259mg) 加え、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、(NH)シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、含水エタノール/エーテルから再結晶して、黄色結晶の標題

化合物塩酸塩 595mgを得た。(収率 ; 80%)

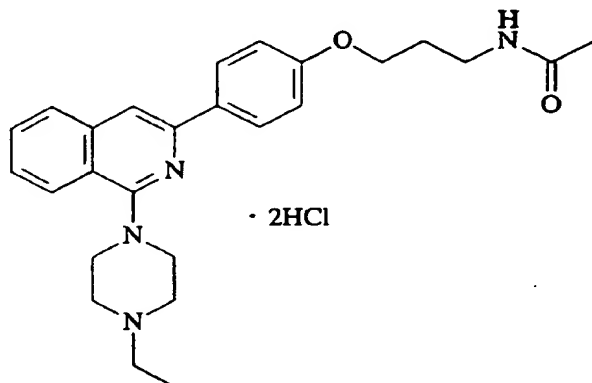
塩酸塩 :

融点 ; 153-158℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 2.83 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.19 (2H, q, J=7.2Hz), 3.21 (1H, q, J=7.2Hz), 3.30 (1H, t, J=13.6Hz), 3.33 (1H, t, J=13.6Hz), 3.51 (1H, t, J=5.2Hz), 3.48-3.51 (1H, m), 3.59 (2H, d, J=13.6Hz), 3.95 (2H, d, J=13.6Hz), 4.43 (2H, t, J=5.2Hz), 7.13 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.71 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.94 (1H, d, J=8Hz), 8.08 (1H, d, J=8Hz), 8.17 (2H, d, J=8.8Hz), 10.70 (1H, br-s), 11.32 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 405 (MH<sup>+</sup>).

実施例 5.0 3-[4-(3-アセトアミドプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



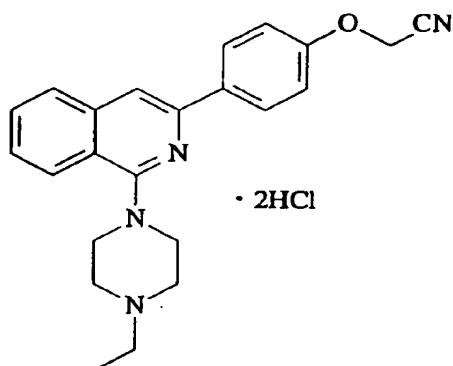
3-[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (182mg) に、無水酢酸 (0.06ml)、ピリジン (0.07ml) および THF (4ml) を加え、室温にて終夜反応させた。その後、反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状物 8mg を得た (収率 ; 4%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.00 (s, 3H), 2.58 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.78 (br, 4H), 3.49 (q,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (br, 4H), 3.73-3.76 (m, 1H), 4.12 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  433 (M+H) $^+$ .

実施例 5.1 3-(4-シアノメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例7で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.30g) のテトラヒドロフラン (15ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム (36mg) を室温で加えた。水素の発生が終了した後、プロモアセトニトリル (0.11g) を加え、室温で12時間反応させた。反応液に酢酸エチルと塩化アンモニウム水を加え、有機層を分離、水洗、乾燥、濃縮した。残渣にエタノールと2N塩酸水を加え、50℃で30分反応させ、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。これを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物 0.17g を得た。

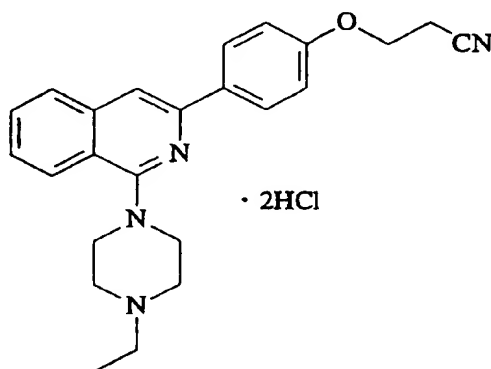
塩酸塩：

融点： 123-125℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.19-3.41 (m, 4H), 3.48-3.65 (m, 4H), 4.00 (br-d, 2H), 5.27 (s, 2H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.8Hz, 2H), 11.11 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 373 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 5 2 3-[4-(2-シアノエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例7で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.30g) のアクリロニトリル (10ml) 溶液に水酸化N-ベンジルトリメチルアンモニウム (0.5g) を加えて反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。これを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末結晶の標題化合物を得た (0.24g)。

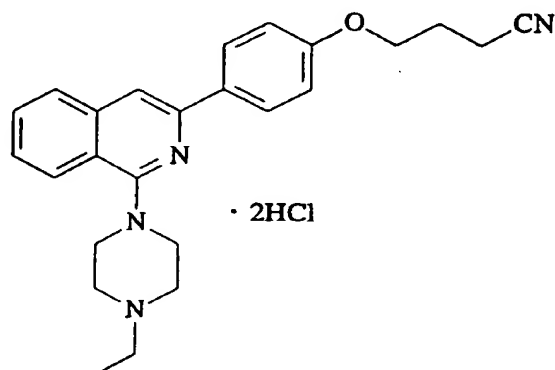
塩酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.37 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.98 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.25-3.55 (m, 6H), 3.70 (br-d, 2H), 4.04 (br-d, 2H), 4.17 (t, J=5.2Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.

0Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.63 (br-t, 1H), 7.68 (br-d, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 2H).

MS (ESI) m/z 387 (M+H)+.

実施例 5.3 3-[4-(3-シアノプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例7で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン(0.30g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、60%水素化ナトリウム(36mg)を室温で加えた。水素の発生が終了した後、ブロモプロピオニトリル(0.14g)を加え、室温で12時間反応させた。反応液に酢酸エチルと塩化アンモニウム水を加え、有機層を分離、水洗、乾燥、濃縮した。残渣にエタノールと2N塩酸水を加え、50℃で30分反応させた後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物を得た。これを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物 0.12gを得た。

塩酸塩:

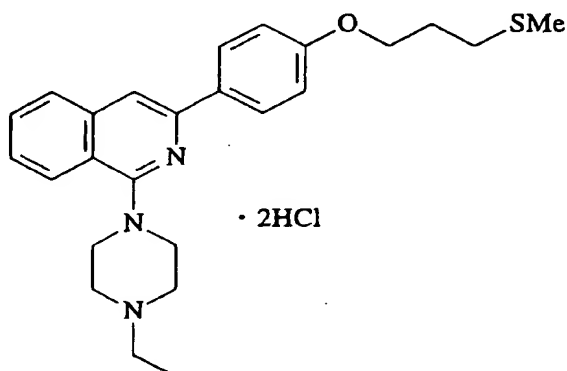
融点: 144-146℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.70 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.18-3.27 (m, 2H), 3.34 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.50-3.65 (m, 4H), 3.98 (b

r-d, 2H), 4.12 (t, J=6.0Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.58 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8Hz, 2H), 11.22 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 401 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 5 4 3-[4-(3-メチルチオプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



3-[4-(3-メタンスルホネイトプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンに THF (6ml) と DMF (6ml) とナトリウムチオメトキシド (270mg) を加え、80℃で10時間反応させた。この反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、油状物 258mg を得た (収率 ; 81%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩 (アモルファス) :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.65 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 2H), 3.63 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.99 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.13 (t, J=6.4Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.57 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 2H).

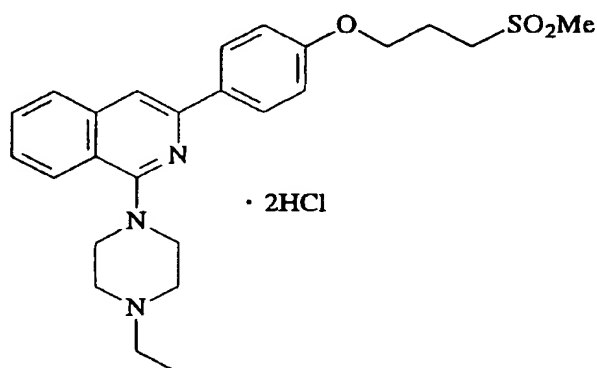
MS (FAB) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>



遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.08-2.13 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br, 4H), 3.58 (br, 4H), 4.13 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 6.99 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 5.5 3-[4-(3-メチルスルホンプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-(3-メチルスルホンプロポキシ)ベンゼン(855mg)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(107mg)から標題化合物の遊離体 47mgを得た(収率; 31%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点; 113-115℃

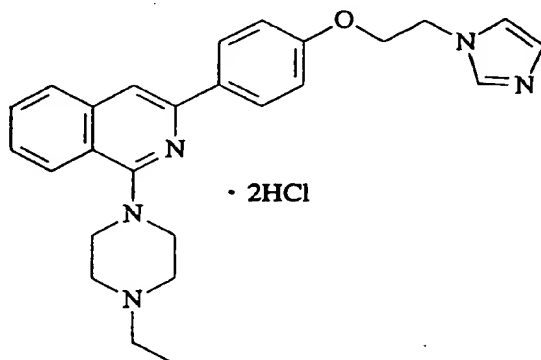
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.15-2.22 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.29-3.38 (m, 4H), 3.49 (t,  $J=12.4\text{Hz}$ , 2H), 3.63 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 3.99 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 4.17 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  454 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm) 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.70 (br, 4H), 2.89 (s, 3H), 3.19-3.23 (m, 2H), 3.52 (br, 4H), 4.10 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.36 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 56 3-[4-{2-(1-イミダゾニル)エトキシ}フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



3-[4-(2-メタンスルホネイトエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (768mg) を DMF (10ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (221mg) とイミダゾール (575mg) を加え、60℃で終夜反応させた。反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、黄色油状物 576mg を得た (収率; 80%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 2H), 3.94 (d, J=13.2Hz, 2H), 4.48 (d, J=5.2Hz, 2H), 4.67

(d, J=5.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.58 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8Hz, 2H), 9.30 (s, 1H).

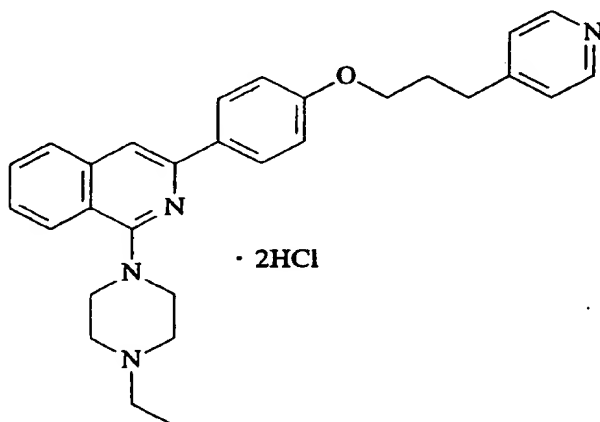
MS (FAB) m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>.

融点: 160-162℃

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 3.58 (br, 4H), 4.27-4.30 (m, 2H), 4.36-4.38 (m, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.44 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.57 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.62 (br, 1H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 57 3-[4-[3-(4-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 51 と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (322mg) および 2-(3-メタンスルホネイトプロピル)ピリジン (417mg) から標題化合物の遊離体 333mg を得た (収率; 76%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点： 129-131℃

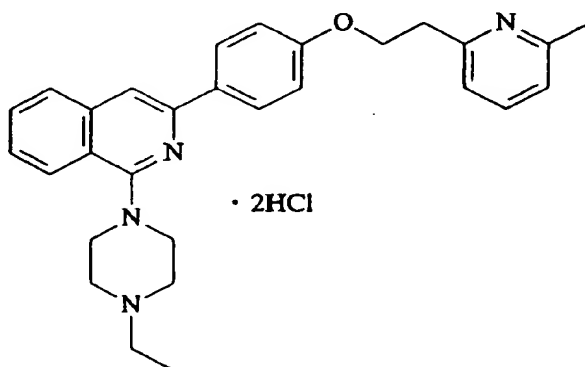
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.16-2.24 (m, 2H), 3.10 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.62 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.97 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 4.11 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.85 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  453 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br, 4H), 2.85 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.58 (br, 4H), 4.03 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 6.98 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.16 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.51 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H).

実施例 5 8 3-(4-[2-(2-メチルピリジン-5-イル)エトキシ]フェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (432 mg) に、DMF (10ml) と炭酸カリウム (897mg) と 2-メチル-5-(2-メタンスルホネイトエチル)ピリジン (558mg) を加え、100℃で3時間反応させた。その後、反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した。残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製して、黄色油状物 268mgを得た(収率; 46%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点; 136-138℃

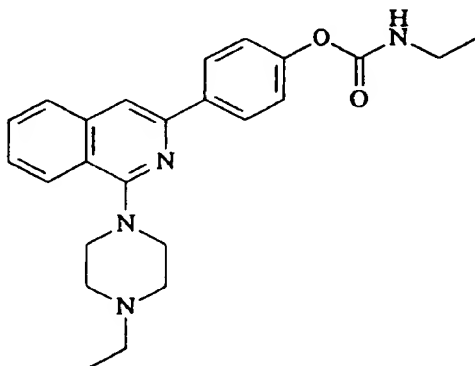
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.81 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 4H), 3.95 (t,  $J=13.2\text{Hz}$ , 4H), 4.52 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 7.09 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.44 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  453 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (s, 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (br, 4H), 3.26 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.58 (br, 4H), 4.41 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.99 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 59 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(N-エチルカルバミル)フェニル]イソキノリンの合成



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (333 mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、エチルイソシアネート (800ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製した後、さらに酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物の遊離体を得た。これを常法により塩酸塩とし、再結晶 (エタノール/イソプロピルエーテル) して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 313mg を得た。 (収率 ; 70%)

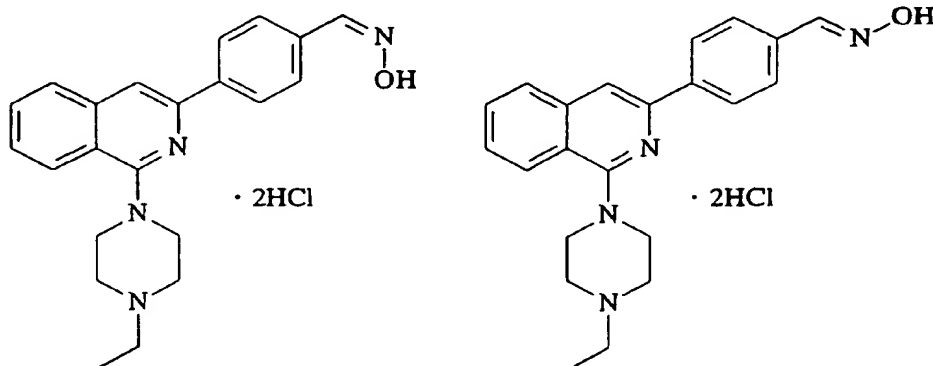
塩酸塩:

融点 ; 146-150℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.08 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.05-3.14 (2H, m), 3.16-3.24 (2H, m), 3.31 (1H, t, J=11.6Hz), 3.34 (1H, t, J=11.6Hz), 3.49 (2H, t, J=13.2Hz), 3.59 (2H, d, J=11.6Hz), 3.98 (2H, d, J=13.2Hz), 7.21 (2H, d, J=8.8Hz), 7.58 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.72 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.79 (1H, t, J=5.6Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 8.17 (2H, d, J=8.8Hz), 10.82 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 405 (MH<sup>+</sup>).

実施例 60、61 (Z)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシミノメチルフェニル)イソキノリンおよび(E)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシミノメチルフェニル)イソキノリンの合成



実施例 17-5 で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ホルミルフェニル)イソキノリン (3.00g) を、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (0.90g)、酢酸ナトリウム (1.10g) と、エタノール (50ml) 中、60℃ で 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、残渣を塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で分離精製して、(Z)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)イソキノリン (1.01g) と、(E)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)イソキノリン (1.52g) を、共に黄色固体として得た。それぞれの 0.30g を常法に従って塩酸塩とし、いずれも黄色粉末結晶の標題化合物塩酸塩を、それぞれ 0.32g、0.35g 得た。

(実施例 60)

(Z)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)イソキノリン・塩酸塩

融点 ; 239℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 4H), 3.98-4.06 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.73-7.79 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 11.13 (m, 1H).

MS (FAB) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 61)

(E)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)イソキノリン・塩酸塩

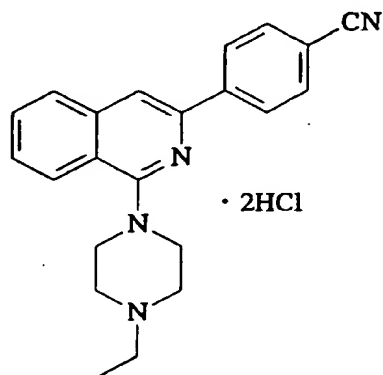
融点 ; 243℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.48-3.67 (m, 4H), 3.97-4.06 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.72-7.79 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.15 (s, 1H),

8. 21 (s, 1H), 8. 25 (d, J=8. 4Hz, 2H), 10. 98 (m, 1H).

MS (FAB) m/z 361 (M+H)+.

実施例 6 2 3-(4-シアノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 61 で得た (E, Z)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)イソキノリン (1. 92g) を、酢酸中、120℃ で無水酢酸と 1. 5 時間反応させた。反応液を減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルと 10% 炭酸カリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、標題化合物の遊離体 1. 78g を得た。このうち 0. 28g を常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末結晶の標題化合物 0. 23g を得た。

塩酸塩:

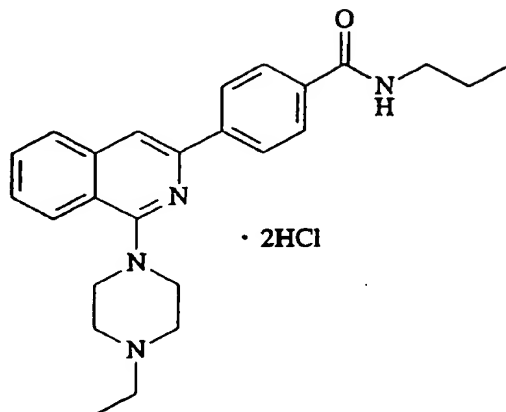
融点; 241℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1. 34 (t, J=7. 2Hz, 3H), 3. 18-3. 28 (m, 2H), 3. 29-3. 41 (m, 2H), 3. 51-3. 66 (m, 4H), 3. 99-4. 07 (m, 2H), 7. 65-7. 71 (m, 1H), 7. 77-7. 83 (m, 1H), 7. 99 (d, J=8. 8Hz, 2H), 8. 03 (d, J=8. 4Hz, 1H), 8. 29 (s, 1H), 8. 41 (d, J=8. 8Hz, 2H), 11. 20 (m, 1H).

MS (FAB) m/z 343 (M+H)+.

実施例 6 3 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-N-プロピルアミノカルボニル



フェニル)イソキノリン・塩酸塩の合成

(4-N-プロピルアミノカルボニルフェニル)トリブチルスタナン (1.350g) と 3-ブ  
ロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.820g) を、テトラキストリ  
フェニルホスフィン (0.116g) の存在下、キシレン (20ml) 中にて、窒素雰囲気中  
で一晩反応させた。冷却後、反応液をろ過し、ろ液を 5N 塩酸水で抽出した。水層を  
5N 水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽  
和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(クロロホルム/メタノール系) で精製して、標題化合物の遊離体 0.578g を淡黄色  
固体として得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.6  
3-1.73 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br-t, 2H), 3.46 (dt, J=6.0, 7.2Hz, 2H), 3.  
60 (br-t, 4H), 6.19 (br-t, 1H), 7.49 (br-t, 1H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.81 (d,  
J=8.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.09 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶し  
て、標題化合物を淡黄色粉末として得た。

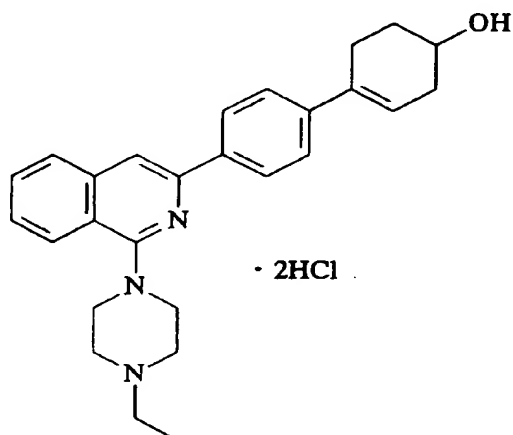
塩酸塩：

融点： 149-150℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.92 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.57 (dq,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.53 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.03 (br-d, 2H), 7.65 (br-t, 1H), 7.77 (br-t, 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.21 (s, 1H), 8.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.56 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 10.87 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  403 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 6 4 3-[4-(4-ヒドロキシ-1-シクロヘキセン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-(4-アセトキシ-1-シクロヘキセン-1-イル)ベンゼン (477mg) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (200mg) から、油状物を得た。これにメタノール (10ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、1時間加熱還流させた。この反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状物 175mg を得た (収率 ; 68%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の白色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 164-166℃

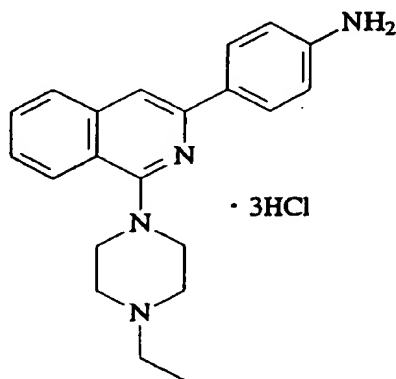
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.63 (br, 1H), 2.44 (br, 2H), 3.24 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.63 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 3.82 (br, 4H), 4.00 (d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 2H), 6.17 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  414 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.19 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.86-1.89 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.55-2.66 (m, 3H), 2.57 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 4.06-4.14 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.46 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

実施例 6 5    3-(4-アミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



3-(4-アセタミドフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンに、エタノール (30ml) と 2N 塩酸水溶液 (4ml) 加え、80℃ で 4 時間反応させた。この反応液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、

油状物 71mgを得た(収率; 7%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点; 267-268℃

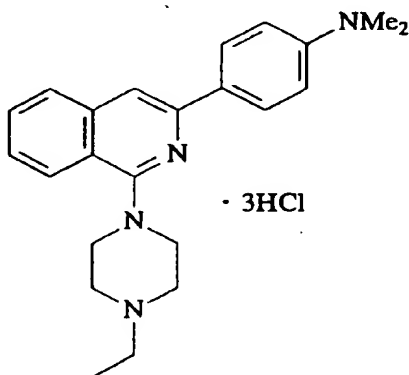
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.35 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 4H), 4.02 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.64 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  333 (M+H) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (br, 4H), 3.57 (br, 4H), 3.79 (br, 2H), 6.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

**実施例 6 6** 3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジニ-1-イル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1の方法に従い、N-メチル-o-トルアミド (4.47g) と 4-(N,N-ジメチルアミノ)ベンズナイトリルから 3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]イソキノリン-1-オンを得た。

次いで、得られた3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)]イソキノリン-1-オン(2.834g)をオキシ塩化リン(25ml)に加え、110℃で1.5時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた1-クロロ-3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)]イソキノリンを、N-エチルピペラジン(35ml)と120℃で5時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 2.687gを得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 1.17(t, J=7.4Hz, 3H), 2.55(q, J=7.4Hz, 2H), 2.75(br-t, 4H), 3.02(s, 6H), 3.58(br-t, 4H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.38(br-t, 1H), 7.53(br-t, 1H), 7.58(s, 1H), 7.74(d, J=8.4Hz, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 8.09(d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、標題化合物を黄色粉末として得た。

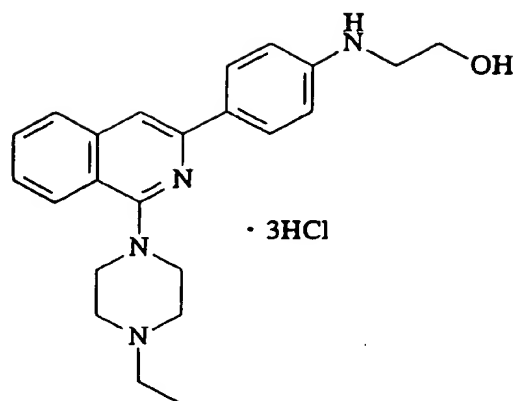
塩酸塩:

融点: 160-162℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm) 1.34(t, J=7.2Hz, 3H), 3.11(s, 6H), 3.19-3.25(m, 2H), 3.30-3.38(m, 2H), 3.55-3.62(m, 4H), 4.00(br-d, 2H), 7.54(br-s, 2H), 7.60(br-t, 1H), 7.75(br-t, 1H), 7.98(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 8.11(d, J=8.0Hz, 1H), 8.24(d, J=8.4Hz, 2H), 11.31(br-s, 1H).

MS(FAB) m/z 361(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 6.7 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)アミノフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブromo-4-(2-アセトキシエチル)アミノベンゼン (905mg) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (266mg) から油状物を得た。これにエタノール (10ml) と 2N 塩酸水溶液 (1ml) を加え、3 時間加熱還流させた。この反応液を 1N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、油状物 120mg を得た (収率 : 38%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩を得た。

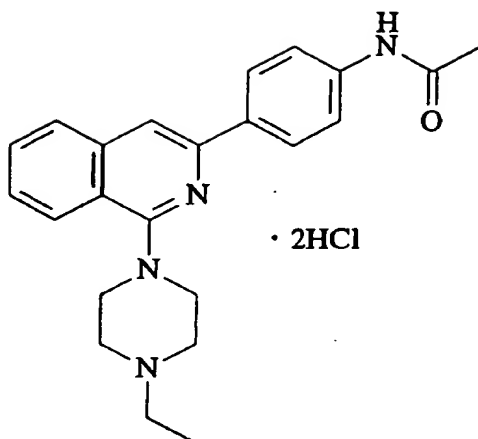
塩酸塩 (アモルファス) :

MS (FAB)  $m/z$  377 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.39 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.58 (br, 4H), 3.88 (t, J=5.2Hz, 2H), 6.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.39 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 68 3-(4-アセタミドフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-アセトアニリド (5.07g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (2.3g) から標題化合物の遊離体 1.09g を得た (収率 ; 40%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

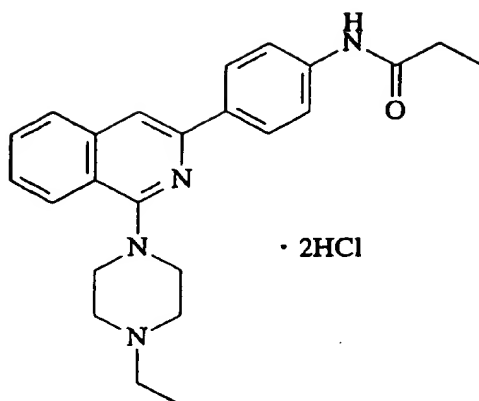
融点 ; 180-182℃

MS (FAB)  $m/z$  375 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.58 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.80 (br, 4H), 3.62 (br, 4H), 7.45 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.58 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 69 3-(4-(4-エチルカルボニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-エチルカルボニルアミノベンゼン (3.85g) および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (745mg) から標題化合物の遊離体 520mgを得た (収率 ; 58%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 176-178℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.38 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 4H), 3.52 (t, J=12.4Hz, 2H), 3.62 (d, J=11.2Hz, 2H), 7.58 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.8Hz, 2H), 10.10 (s, 1H).

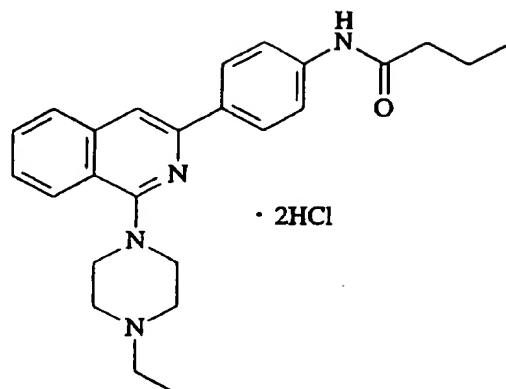
MS (FAB) m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.42 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.58 (t, J=4.4Hz, 4H), 7.44 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例70 3-(4-プロピルカルボニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン



1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成

実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブromo-4-プロピルカルボニルアミノベンゼン (4.13g) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (913mg) から標題化合物の遊離体 604mg を得た (収率 ; 53%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 170-172℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.59-1.79 (m, 2H), 2.35 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 4H), 3.54-3.63 (m, 4H), 4.00 (d, J=13.6Hz, 2H), 7.59 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 10.40 (s, 1H).

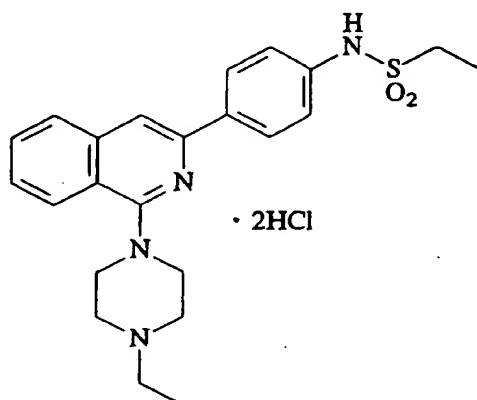
MS (FAB) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.37 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (t, J=4.0Hz, 4H), 3.58 (t, J=4.0Hz, 4H), 7.45 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.57 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.

4Hz, 2H).

実施例 7.1 3-(4-エチルスルホニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-エチルスルホニルアミノベンゼン (3.95g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (648mg) から標題化合物の遊離体 542mg を得た (収率 ; 63%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 198-201℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.15 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 4H), 4.00 (d, J=13.6Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.59 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.74 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8Hz, 2H), 10.05 (s, 1H).

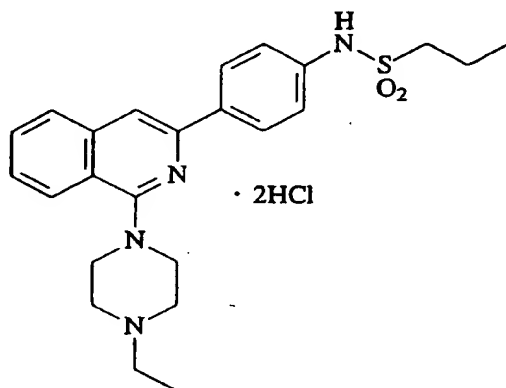
MS (FAB) m/z 425 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 3.18 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.58 (br, 4H), 7.32 (d, J=8.8

z, 2H), 7.46 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.8 Hz, 2H).

実施例 7 2 3-(4-プロピルスルホニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブromo-4-プロピルスルホニルアミノベンゼン (4.69g) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.0g) から標題化合物の遊離体 1.31g を得た (収率 ; 95%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 163-165℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.95 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.66-1.76 (m, 2H), 3.11-3.15 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.51-3.62 (m, 4H), 4.00 (d, J=12.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.60 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 2H).

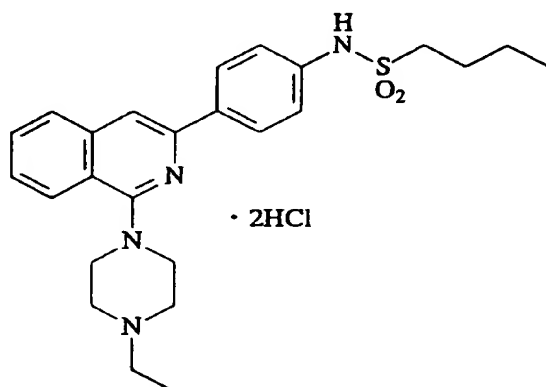
MS (FAB) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.3

8-1.48 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.59 (br, 4H), 7.31 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 7 3    3-(4-ブチルスルホニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブromo-4-ブチルスルホニルアミノベンゼン (3.51g) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (620mg) から標題化合物の遊離体 828mg を得た (収率 ; 94%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 160-163℃

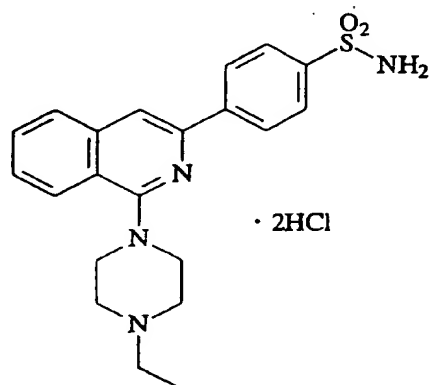
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.32-1.39 (m, 5H), 1.64-1.70 (m, 2H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.22-3.24 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 4H), 4.00 (d, J=13.2Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.03 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.16-1.23 (m, 5H), 1.83-1.94 (m, 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br, 4H), 3.01-3.13 (m, 2H), 3.59 (br, 4H), 7.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

実施例 7 4    3-(4-スルホンアミドフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-ベンゼンスルホンアミド (1.55g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (386mg) から標題化合物の遊離体 49mg を得た (収率 ; 7%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

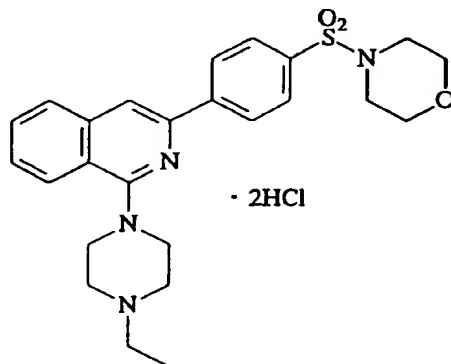
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.21-3.32 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.53 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.63 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 2H), 4.05 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (s, 2H), 7.67 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (s, 1H), 8.38 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.08 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.46 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (br, 4H), 3.47 (br, 4H), 7.42 (s, 2H), 7.62 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (ddd,  $J$

=8.4, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H).

実施例 7 5 3-[(モルホリニル)スルホニルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、4-(モルホリニル)スルホニル)プロモベンゼン (2.63g) および 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (872mg) から標題化合物の遊離体 620mg を得た (収率 ; 49%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

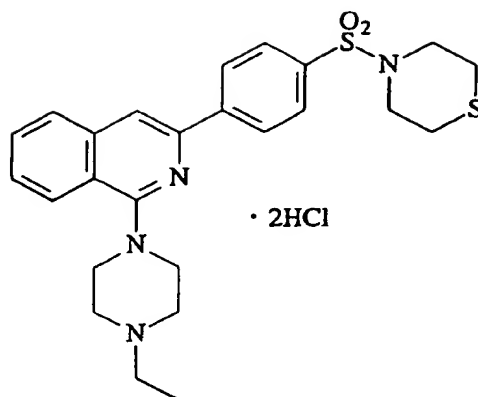
塩酸塩 :

MS (FAB) m/z 467 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.57 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.06 (t, J=4.8 Hz, 4H), 3.61 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.76 (t, J=4.8 Hz, 4H), 7.53 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.8 Hz, 2H).

実施例 7 6 3-[(チオモルホリニル)スルホニルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、4-(チオモルホリニルスルホニル)ブロモベンゼン (5.55g) および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (953mg) から標題化合物の遊離体 550mgを得た (収率 ; 38%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 268-270℃ (分解)

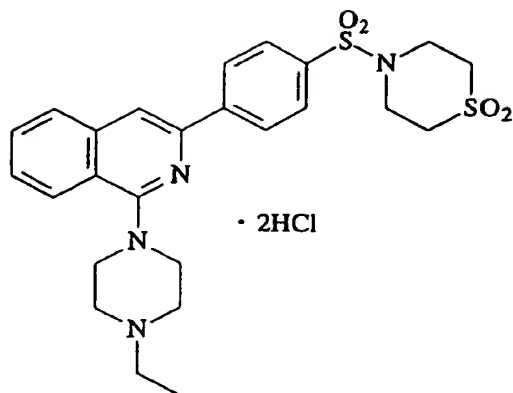
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.69 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.18-3.20 (m, 6H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.55-3.64 (m, 4H), 4.03 (d, J=13.6Hz, 2H), 7.68 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.80 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.8Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 483 (M+H)<sup>+</sup>

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.58 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.72-2.74 (m, 2H), 2.79 (br, 4H), 3.38-3.41 (m, 2H), 3.62 (br, 4H), 7.53 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.64 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 77 3-[(1,1-ジオキシチオモルホリニル)スルホニルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-(1,1-ジオキシチオモルホリニル)スルホニルベンゼン (3.59g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (811mg) から標題化合物の遊離体 673mg を得た (収率 : 52%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 198-200℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 6H), 3.51-3.55 (m, 6H), 3.61 (t, J=11.6Hz, 2H), 4.04 (d, J=13.6Hz, 2H), 7.69 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.81 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.49 (d, J=8.4Hz, 2H).

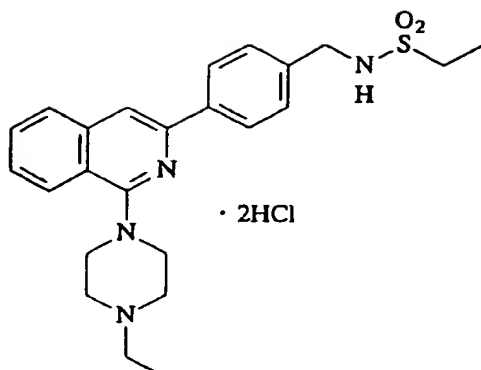
MS (FAB) m/z 515 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.10 (br-t, 3H), 2.66 (br, 2H), 3.29-3.31 (m, 4H), 3.34 (br, 4H), 3.49 (br, 8H), 7.64 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.48 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 78 3-(4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成





実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-エチルスルホニルアミノメチルベンゼン(2.73g)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(975mg)から標題化合物の遊離体 655mgを得た(収率:49%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

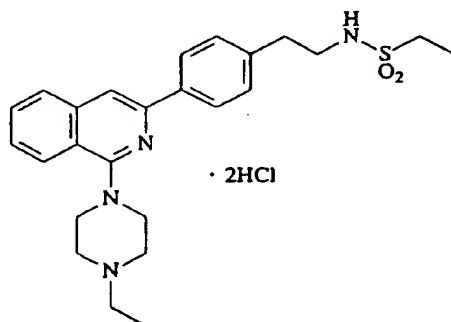
塩酸塩:

MS (FAB)  $m/z$  439 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 1.18 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 3.00 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.59 (br, 4H), 4.37 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.59 (br, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 79 3-(4-エチルスルホニルアミノエチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-エチルスルホニルアミノエチルベンゼン(3.54g)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(1.14g)から、標題化合物の遊離体 1.22gを得た(収率 ; 76%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色結晶の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 194-197℃

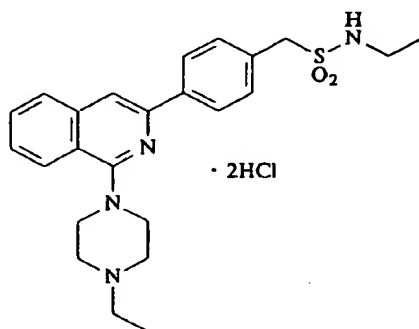
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.84 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.97 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.19-3.24 (m, 4H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 4H), 4.00 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 7.38 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  453 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.28 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br, 4H), 2.92 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.96 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.41 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.59 (br, 4H), 4.36 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

実施例 80 3-(4-エチルアミノスルホニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-エチルアミノスルホニルメチルベンゼン (1.28g) および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (550mg) から、標題化合物の遊離体 449mgを得た (収率 ; 60%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色結晶の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 154-156℃

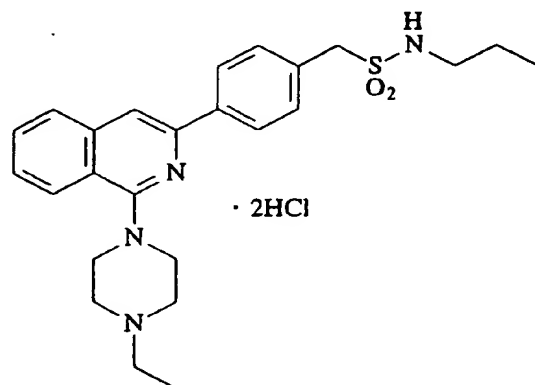
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.49-3.62 (m, 4H), 3.99 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.09 (br, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.4Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.14-1.20 (m, 6H), 2.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.78 (br, 4H), 3.10 (dd, J=7.2, 6.0Hz, 2H), 3.60 (br, 4H), 4.07 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 7.48 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 8 1 3-(4-プロピルアミノスルホニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-プロピルアミノスルホニルメチルベンゼン (1.62g) および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (766mg) から、標題化合物の遊離体 307mgを得た (収率 ; 28%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色結晶の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩：

融点 ; 194-197℃

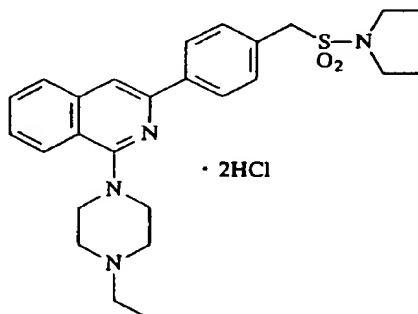
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.83 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 4H), 3.97-4.02 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.11 (br, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.91 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.54 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.58 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.79 (br, 4H), 3.02 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.62 (br, 4H), 4.08 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 7.48 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.4Hz, 2H).

**実施例 8 2** 3-[4-(N,N-ジエチルアミノ)スルホニルメチルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-N,N-ジエチルアミノスルホニルメチルベンゼン(819mg)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(530mg)から、標題化合物の遊離体 101mgを得た(収率; 17%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色結晶の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩:

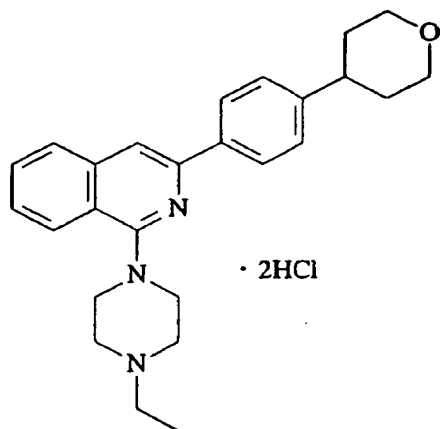
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.04 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.10 (q, J=7.2Hz, 4H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.51-3.61 (m, 4H), 4.00 (d, J=13.2Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.4Hz, 2H).

MS (FAB)  $m/z$  467 (M+H) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.12 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.58 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.78 (br, 4H), 3.13 (q, J=7.2Hz, 4H), 3.61 (br, 4H), 4.27 (s, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.06 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.0Hz, 2H).

実施例 8.3 3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



3-[4-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (2.3g) にメタノール (80ml) と酸化白金 (100mg) を加え、室温で2時間反応させた。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、油状物 905mg を得た (収率 ; 47%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色結晶の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩 :

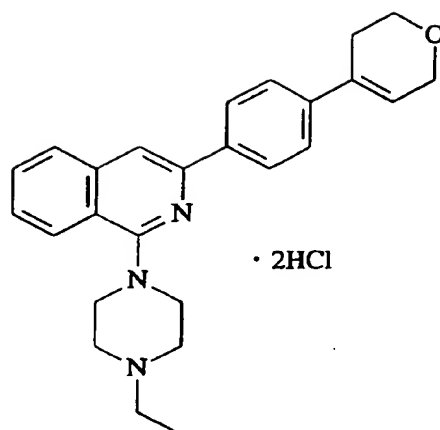
融点 ; 148-150℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.70-1.76 (m, 4H), 2.85 (br, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.44-3.56 (m, 4H), 3.63 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 3.95-4.01 (m, 4H), 7.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).  
MS (FAB)  $m/z$  402 (M+H) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.69-1.93 (m, 4H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br, 4H), 2.75-2.88 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 2H), 3.59 (br, 4H), 4.09-4.13 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

実施例 8.4 3-[4-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例16]-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブromo-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラジン-4-イル)ベンゼン(2.3g)および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(800mg)から、標題化合物の遊離体 443mgを得た(収率;58%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色結晶の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩:

融点: 170-172℃

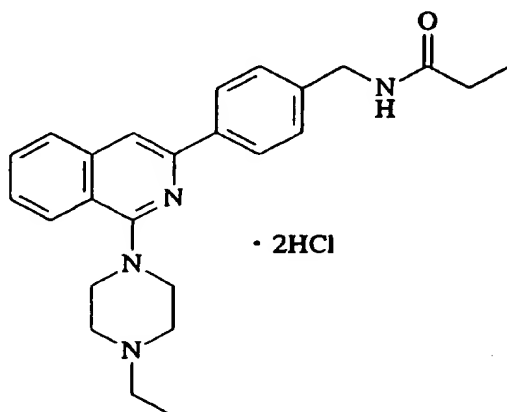
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.33(t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.38(m, 2H), 3.32-3.40(m, 2H), 3.54(t, J=13.6Hz, 4H), 3.63(d, J=12.0Hz, 2H), 3.86(t, J=5.6Hz, 2H), 4.01(d, J=14.0Hz, 2H), 4.27(br, 2H), 6.38(br, 1H), 7.60(d, J=8.8Hz, 2H), 7.61(t, J=8.0Hz, 1H), 7.75(t, J=8.0Hz, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.13(d, J=8.0Hz, 1H), 8.20(d, J=8.8Hz, 2H).

MS(FAB) m/z 400(M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 2.52-2.58(m, 2H), 2.54(q, J=7.2Hz, 2H), 2.75(br, 4H), 3.59(br, 4H), 3.95(t, J=5.6Hz, 2H), 4.35(t, J=2.8Hz, 2H), 6.20(br, 1H), 7.45(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.48(d, J=8.8Hz, 2H), 7.57(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 8 5    3-(4-エチルカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-エチルカルボニルアミノメチルベンゼン(2.31g)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(808mg)から、標題化合物の遊離体 608mgを得た(収率; 59%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

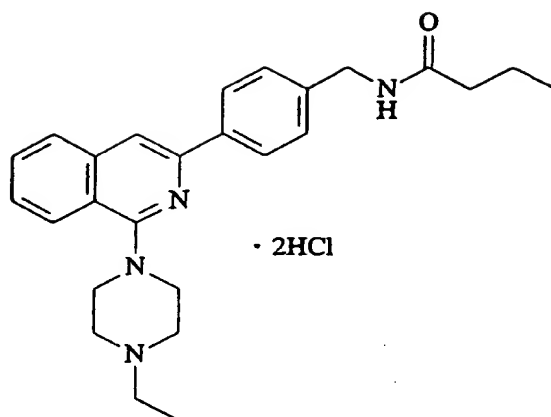
融点: 171-174℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.05 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.17 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.53 (t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 3.61 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.99 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 4.32 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.38 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.37 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  403 ( $\text{N}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 8 6    3-(4-プロピルカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成





実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-プロモ-4-プロピルカルボニル  
アミノメチルベンゼン (2.34g) および 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イ  
ソキノリン (1.14mg) から、標題化合物の遊離体 777mg を得た (収率 : 52%)。これを  
常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 : 126-128℃

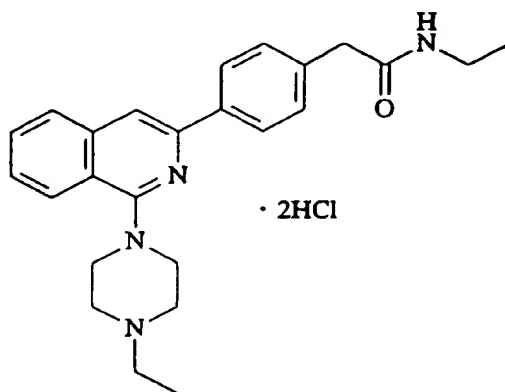
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 0.88 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.15 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.52-3.63 (m, 4H), 4.00 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.33 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.40 (t, J=6.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.22 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.59 (br, 4H), 4.50 (d, J=5.6Hz, 2H), 5.75 (br, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 8-7 3-(4-エチルアミノカルボニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-エチルアミノカルボニルメチルベンゼン (1.29 g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (830mg)、から、標題化合物の遊離体 587mg を得た (収率 ; 56%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 143-145℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.03 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.06-3.12 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.52-3.63 (m, 4H), 4.00 (d, J=13.2Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.74 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 2H).

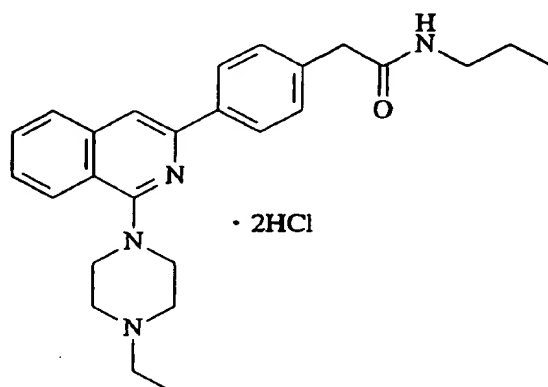
MS (FAB) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.61 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.78 (br, 4H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.60 (br, 4H), 3.64 (s, 2H), 5.40 (br, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.70 (s,

1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 2H).

**実施例 8.8** 3-(4-プロピルアミノカルボニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-プロピルアミノカルボニルメチルベンゼン (2.01g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (706mg) から、標題化合物の遊離体 517mg を得た (収率 ; 56%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 : 138-141℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.40-1.45 (m, 2H), 3.03 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.22 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.52-3.63 (m, 4H), 4.01 (d, J=13.2Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.61 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 2H).

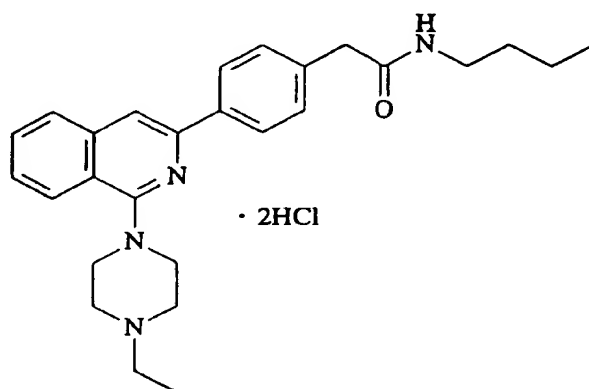
MS (FAB) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 3.18 (q, J=6.4Hz, 2H), 3.59 (br, 4

H), 3.65 (s, 2H), 5.42 (br, 1H), 7.36 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H).

実施例 8 9    3-(4-ブチルアミノカルボニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-ブチルアミノカルボニルメチルベンゼン (1.75g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (679mg) から、標題化合物の遊離体 615mg を得た (収率 ; 67%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 133-136℃

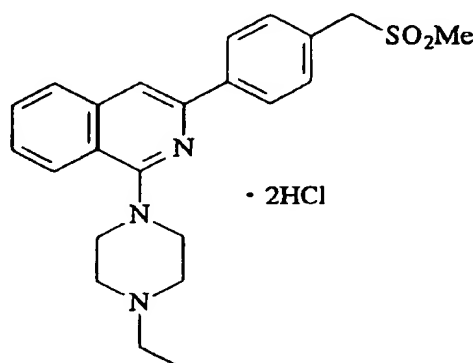
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.87 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.27-1.42 (m, 7H), 3.06 (q,  $J=6.4$  Hz, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.51-3.63 (m, 4H), 4.00 (d,  $J=13.6$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.61 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.74 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H).  
MS (FAB)  $m/z$  431 (M+H) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.88 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.18 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.3

2-1.42 (m, 2H), 1.37-1.44 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.21 (q, J=6.4 Hz, 2H), 3.59 (br, 4H), 3.64 (s, 2H), 5.39 (br, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 9.0 3-(4-メチルスルホニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-メチルスルホニルメチルベンゼン (1.26g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (685mg) から、標題化合物の遊離体 430mg を得た (収率 ; 49%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 260-262℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.55-3.63 (m, 4H), 4.02 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.55 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.4Hz, 2H).

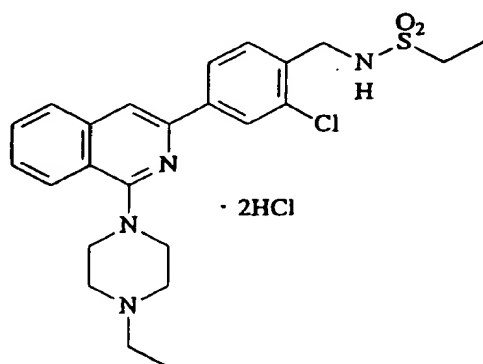
MS (FAB) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.7

7 (br, 4H), 2.79 (s, 2H), 3.59 (br, 4H), 4.32 (s, 2H), 7.49 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.61 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H).

実施例 9 1 3-(3-クロロ-4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、3-クロロ-4-エチルスルホニルアミノメチル-プロモベンゼン (819mg) および 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (530mg) から、標題化合物の遊離体 101mg を得た (収率 ; 17%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 278-280℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.20 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 3.04 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.28-3.37 (m, 2H), 3.51 (t,  $J=12.8$  Hz, 2H), 3.62 (d,  $J=11.6$  Hz, 2H), 3.97-4.03 (m, 2H), 4.29 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H), 7.62 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.75 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J=8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.24 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H).

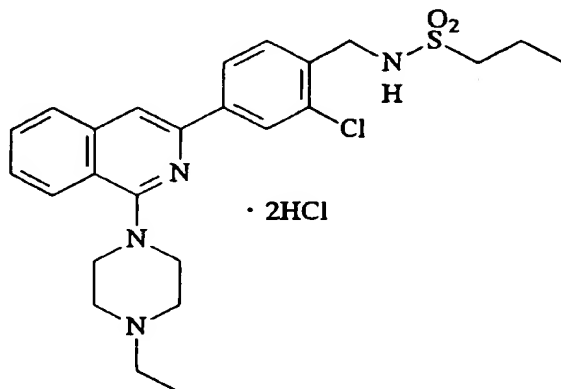
MS (FAB)  $m/z$  473 (M+H) $^+$ .

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J=7.6$  Hz, 3H), 2.5

6 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 2.93 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.59 (br, 4H), 4.45 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.88 (br, 1H), 7.50 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.23 (d, J=1.6Hz, 1H).

実施例 9 2 3-(3-クロロ-4-プロピルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、3-クロロ-4-プロピルスルホニルアミノメチル-プロモベンゼン (1.58g) および 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (825mg) から、標題化合物の遊離体 365mg を得た (収率 ; 39%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

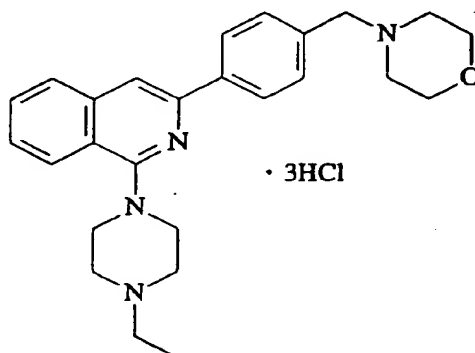
融点 ; 253-255℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.94 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.62-1.74 (m, 2H), 2.98-3.02 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.50 (t, J=12.8Hz, 2H), 3.62 (d, J=11.6Hz, 2H), 3.99 (d, J=13.2Hz, 2H), 4.28 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.18 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.24 (d, J=2.0Hz, 1H).  
MS (FAB) m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.96 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.76-1.81 (m, 2H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br, 4H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.59 (br, 4H), 4.45 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 4.82 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H).

実施例 9 3 3-(4-モルホリニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン-塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20と同様にして、4-モルホリニルメチル-プロモベンゼン (1.02g) および 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (651mg) から、標題化合物の遊離体 472mgを得た (収率 ; 71%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩 (アモルファス) :

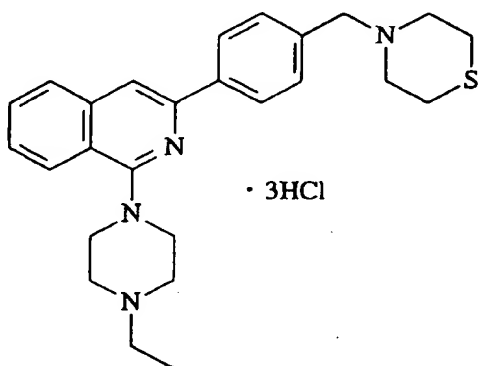
MS (FAB)  $m/z$  417 (M+H) $^+$ .

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.49 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.54 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.60 (br, 4H), 3.73 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 7.42 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).



実施例 9 4 3-[4-チオモルホリニルメチルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、4-チオモルホリニルメチル-プロモベンゼン (1.08g) および 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (882mg) から、標題化合物の遊離体を得た (273mg, 22%)。これを常法により塩酸塩とし、黄色結晶の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩：

融点； 193-197℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.81 (d, J=14.4Hz, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.21-3.38 (m, 6H), 3.53-3.65 (m, 6H), 4.01 (d, J=12.8Hz, 2H), 4.40 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.64 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.77 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.4Hz, 2H).

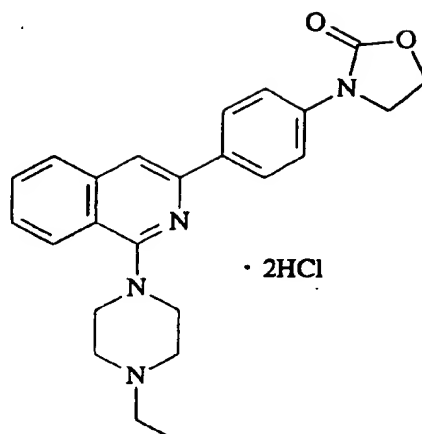
MS (FAB)  $m/z$  433 (M+H) $^+$ .

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (t, J=7.2Hz, 4H), 2.68-2.77 (m, 10H), 3.58 (s, 2H), 3.68 (br, 4H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 2H).

実施例 9 5 3-[4-(3-オキサソリジノン)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イ

## ル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-4-(3-オキサゾリジノン)ベンゼン (2.29g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.19g) から標題化合物の遊離体 1.0g を得た (収率 ; 71%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点： 171-174℃

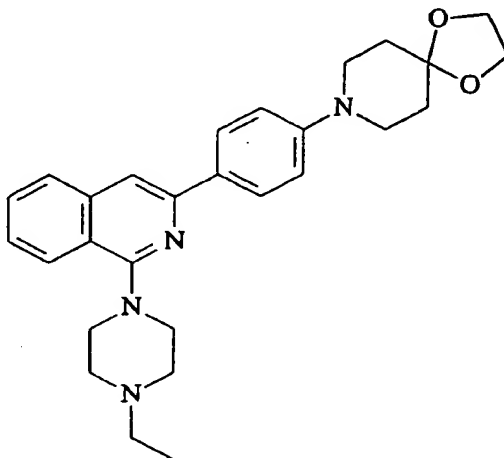
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.54 (t,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 2H), 4.02 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 4.14 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.46-4.50 (m, 2H), 7.60 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.74 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  403 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.58 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.79 (br, 4H), 3.61 (br, 4H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.44-4.48 (m, 2H), 7.44 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 9 6 3-[4-(4,4-エチレンジオキシピペリジン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンの合成



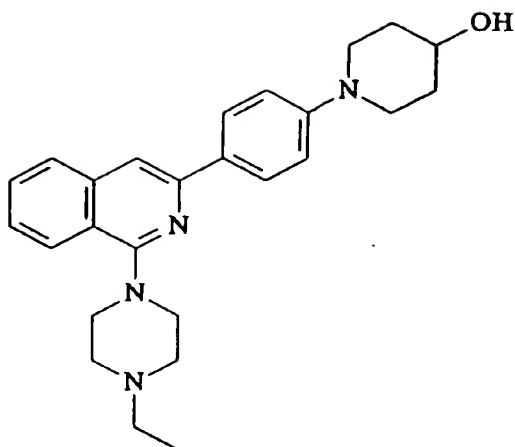
3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.72g) と 4-(4,4-エチレンジオキシピペリジン-1-イル)フェニルトリブチルスタナン (3.12g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.5g) の存在下、キシレン (50ml) 中に 140℃ で 5 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加え分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、白色粉末状の標題化合物 1.27g を得た。

遊離体：

融点； 118℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.87 (br-t, 4H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (br-s, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.58 (br-s, 4H), 4.01 (s, 4H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.41 (br-t, 1H), 7.55 (br-t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.8Hz, 2H).

実施例 9 7 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



実施例96で得た3-[4-(4-エチレンジオキシピペリジン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(290mg)を、カンファースルホン酸とメタノールで処理した後、2N塩酸水(50ml)を加えて1時間反応させた。反応液をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノール(20ml)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(54mg)と反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、白色固体の標題化合物遊離体 119mgを得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.71 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-s, 4H), 3.00 (ddd,  $J=12.8, 10.0, 3.0\text{Hz}$ , 2H), 3.56 (br-s, 4H), 3.67 (dt,  $J=12.8, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (m, 1H), 7.02 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (br-t, 1H), 7.55 (br-t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

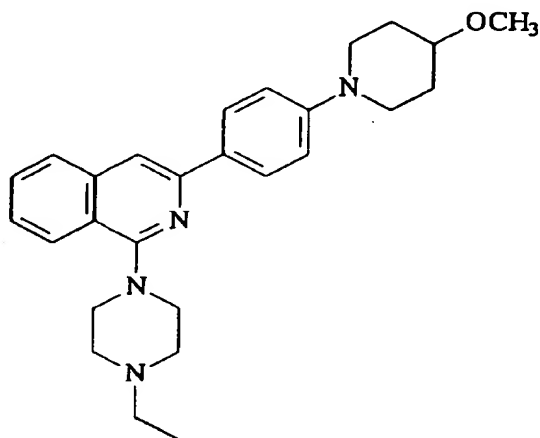
得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、白色粉末の標題化合物 148mgを得た。

塩酸塩:

融点： 178℃

MS (FAB)  $m/z$  417 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 9 8 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.79g) と 4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェニルトリブチルスタナン (1.30g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.30g) の存在下、キシレン (30ml) 中にて 140℃ で 5 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、黄色固体の標題化合物遊離体 0.17g を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br-s, 4H), 3.00 (ddd, J=12.8, 10.0, 3.0Hz, 2H), 0.40 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.59 (br-s, 4H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.41 (br-t, 1H), 7.55 (br-t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶し

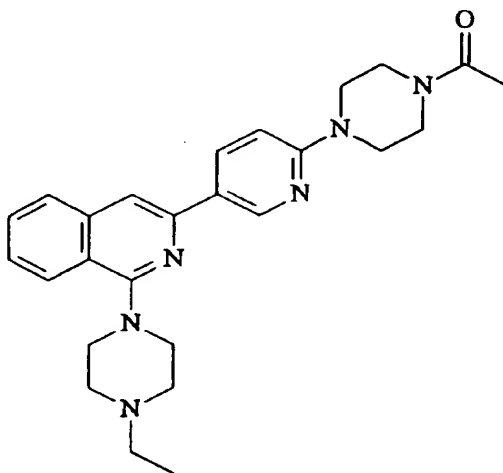
て、黄色粉末状の標題化合物 0.24gを得た。

塩酸塩：

融点：165℃

MS (FAB)  $m/z$  431 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 9 9 3-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.53g) と [2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]トリブチルスタナン (0.91g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.30g) の存在下、キシレン (30ml) 中にて 140℃ で 5 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、白色粉末状の標題化合物の遊離体 0.67g を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.81 (br-s, 4H), 3.56-3.66 (m, 8H), 3.73 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 6.75 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.44 (br-t, 1H),

7.56 (s, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.4Hz, 1H).

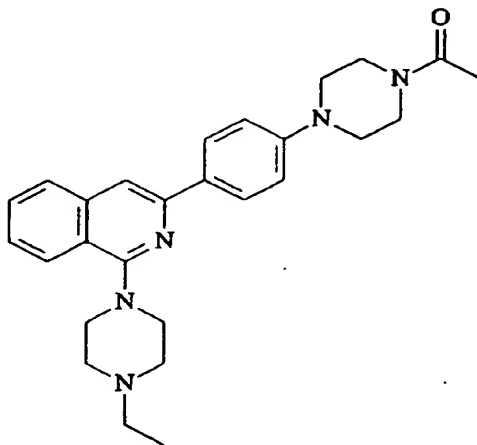
得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.72gを得た。

塩酸塩：

融点； 206℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.54 (br-t, 2H), 3.61-3.69 (m, 6H), 3.77 (br, 2H), 3.86 (br, 2H), 3.98 (br-d, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.77 (br-t, 1H), 7.97 (br-d, 1H), 8.11-8.16 (m, 2H), 8.65 (m, 1H), 8.79 (br, 1H).

実施例 1.0.0 3-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.27g) と [4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]トリブチルスタナン (0.90g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.30g) の存在下、キシレン (30ml) 中にて 140℃ で 5 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで

乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、白色固体の標題化合物遊離体 0.12gを得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.21 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.16 (s, 3H), 2.60 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.81 (br-s, 4H), 3.26 (m, 4H), 3.62 (br-s, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 7.02 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、白色固体の標題化合物遊離体 0.12gを得た。

遊離体:

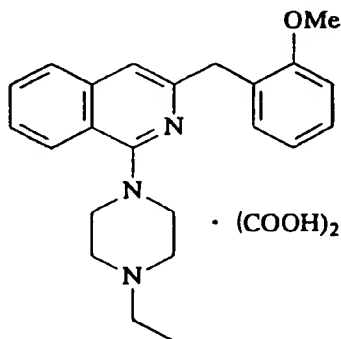
得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.16gを得た。

塩酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.07 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 4H), 3.51 (br-t, 2H), 3.60-3.68 (m, 4H), 3.98 (br-d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.56 (br-t, 1H), 7.71 (br-t, 1H), 7.94 (br-d, 1H), 7.94 (br-d, 1H), 7.98 (br-s, 1H), 8.07-8.13 (m, 2H).

MS (FAB)  $m/z$  431 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 101 3-(2-メトキシベンジル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成





3-(2-メトキシフェニルカルボニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (261mg) / エチレングリコール溶液 (6ml) に、水酸化カリウム (117mg) とヒドラジンモノハイドレート (2ml) を加え、140℃にて終夜反応させた。反応溶液に水、酢酸エチルを加えて分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状物 185mgを得た (収率; 73%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点; 194-197℃

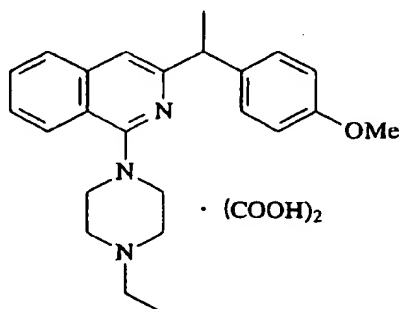
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.25 (br, 3H), 3.14 (br, 2H), 3.35 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.89 (br, 1H), 7.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (br, 1H), 7.54 (br, 1H), 7.66 (br, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.70 (br, 4H), 3.47 (br, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.38 (dt, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 7.49 (dt, J=8.0, 0.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H).

実施例 102 3-[α-メチル-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例217で得た3-[1-(4-メトキシフェニル)エテン-1-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンを塩酸塩とし、その(145mg)にメタノール(15ml)とパラジウム／カーボン触媒(10mg)を加え、水素雰囲気下、室温で終夜反応させた。反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン系)で精製して、黄色油状物 140mgを得た(収率；96%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩：

融点； 86-88℃

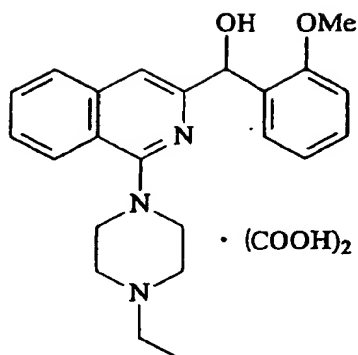
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.64 (d, J=6.8Hz, 3H), 3.13 (br, 2H), 3.35 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.22 (q, J=6.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.67 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (t, J=8.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 376 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.70 (d, J=7.2Hz, 3H), 2.54 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.71 (br, 4H), 3.48 (br, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.18 (q, J=7.2Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.39 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例103 3-[α-ヒドロキシ-(2-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例 104 と同様にして、*o*-アニスアルデヒド (0.8 ml) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.05 g) から、標題化合物の遊離体 1.13 g を得た (収率 ; 91%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 ; 100-103℃

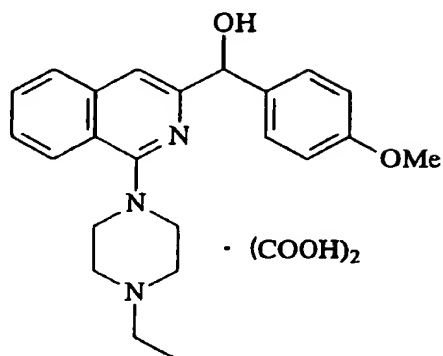
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.00 (br, 2H), 3.20 (br, 4H), 3.56 (br, 4H), 3.60 (br, 1H), 3.78 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.89 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.21 (dt, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.73 (br, 4H), 3.54 (br, 4H), 3.89 (s, 3H), 5.24 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.23 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.23 (dt, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H).

実施例 104 3-[α-ヒドロキシ-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジ

3-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成

3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.08g) のテトラヒドロフラン溶液 (20ml) に、-78℃にて1.7M t-ブチルリチウム (3.0ml) を加え、15分間撹拌した。その後、-78℃にてp-アニスアルデヒド (0.82ml) を加え、15分間撹拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状物 1.23gを得た (収率 ; 97%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 ; 95-97℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.02 (br, 2H), 3.23 (br, 4H), 3.46 (br, 4H), 3.60 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 5.69 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H).

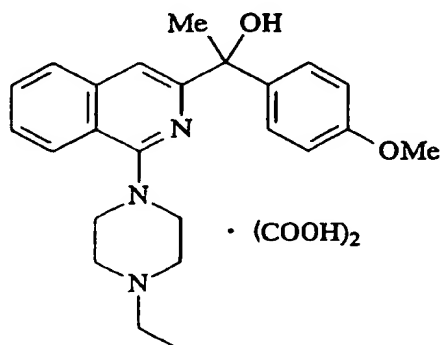
MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.74 (br, 4H), 3.55 (br, 4H), 3.80 (s, 3H), 5.18 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.72 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.

87 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.45 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 105 3-[ $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -ヒドロキシ-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



3-(4-メトキシフェニルカルボニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (667mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に、3.0Mメチルマグネシウムブロマイド/ジエチルエーテル溶液 (1.8ml) を0℃にて加えた。0℃にてさらに10分間反応させた後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状物 643mgを得た (収率 ; 92%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 ; 179-181℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.20 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.99 (br, 2H), 3.19 (br, 4H), 3.52 (br, 4H), 3.69 (s, 3H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.67 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H).

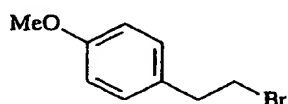
MS (FAB) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.95 (s, 3H), 2.53 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (br, 4H), 3.50 (br, 4H), 3.78 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 6.82 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.15 (s, 1H), 7.43 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 106 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェネチル)イソキノリンの合成

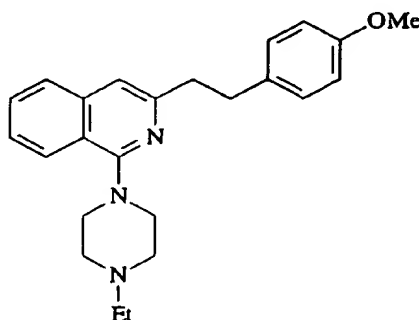
(106-1) 4-メトキシフェネチルブロマイド



4-メトキシフェネチルアルコール (50g) とトリフェニルホスフィン (103g) を塩化メチレン (600ml) に溶解し、氷冷下、N-ブロモコハク酸イミド (70g) を少量ずつ加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ヘキサンを加えて不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮して、無色油状の標題化合物 50.32gを得た。(収率: 71%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 3.10 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.53 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 6.86 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

(106-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェネチル)イソキノリン



マグネシウム (735mg) と4-メトキシフェネチルブロマイド (4.302g) から常法に従

って、グリニャール試薬を調製し、これを1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (961mg) と塩化[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II) (49mg) / テトラヒドロフラン (15ml) 溶液に、窒素雰囲気下、氷冷で滴下し10分間攪拌した後、室温でさらに3時間半攪拌した。1N塩酸 (10ml) を加えて10分間攪拌した後、5N水酸化ナトリウムで塩基性にし、不溶物をセライト濾去後、濾液から酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、(NH)シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、薄黄色結晶の標題化合物塩酸塩 346mgを得た。(収率 ; 27%)

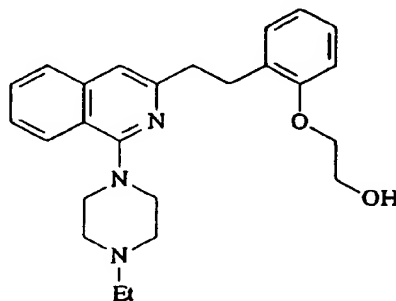
塩酸塩:

融点 ; 224-227℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 2.95-3.00 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.18 (1H, q, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.31 (1H, t, J=10.4Hz), 3.34 (1H, t, J=10.4Hz), 3.59 (2H, d, J=10.4Hz), 3.60 (2H, t, J=12.8Hz), 3.08 (3H, s), 3.95 (2H, d, J=12.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.74 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.84 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 11.43 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 376 (MH<sup>+</sup>).

実施例 107 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]イソキノリンの合成



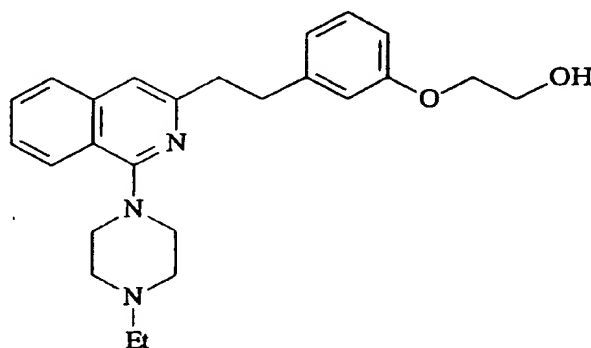
実施例110と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルエチニル]イソキノリン(453mg)から、褐色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 209mgを得た。(収率 ; 36%)

シュウ酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.02 (4H, s), 3.10 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.26-3.36 (4H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.73 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, ddd,  $J=7.6\text{Hz}$ , 7.4Hz, 1.2Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1.2Hz), 7.07 (1H, dd,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1.6Hz), 7.10 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7.6Hz, 1.6Hz), 7.23 (1H, s), 7.51 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.64 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.7 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1.2Hz), 8.03 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 1.2Hz).

ESI-Mass ; 406 (MH $^+$ ).

実施例 108 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルエチニル]イソキノリンの合成



実施例110と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルエチニル]イソキノリン(454mg)から、無色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 218mgを得た。(収率 ; 36%)

シュウ酸塩:

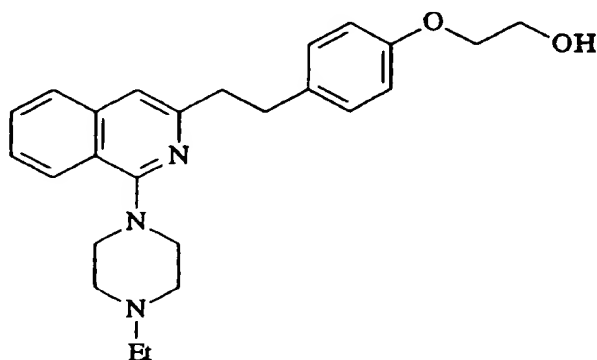
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.00-3.04 (4H, m), 3.09 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.26-3.57 (4H, m), 3.46-3.52 (4H, m), 3.65 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.89 (2H,



t, J=5Hz), 6.70 (1H, dd, J=8Hz, 2.5Hz), 6.76 (1H, d, J=7.6Hz), 6.77 (1H, d, J=2.5Hz), 7.12 (1H, dd, J=8Hz, 7.6Hz), 7.25 (1H, s), 7.52 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.65 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, 8Hz), 11.10 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 406 (MH<sup>+</sup>).

実施例 109 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]イソキノリンの合成



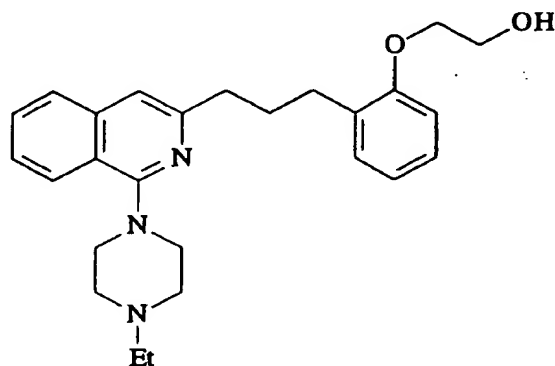
1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ステリル]イソキノリン (722mg) をエタノール (16ml) に溶解し、リンドラー触媒 (1.4g) を加え、水素雰囲気下、二日間攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し、(NH)シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。これを常法によりシュウ酸塩とし、薄褐色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 118 mgを得た。(収率 ; 11%)

シュウ酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 2.99 (2H, t, J=3.2Hz), 3.00 (2H, t, J=3.2Hz), 3.10 (2H, q, J=7.2Hz), 3.24-3.36 (4H, m), 3.46-3.60 (4H, m), 3.66 (2H, t, J=5Hz), 3.89 (2H, t, J=5Hz), 6.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09 (2H, d, J=8.8Hz), 7.23 (1H, s), 7.52 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz).

FAB-Mass ; 406 (MH<sup>+</sup>).

実施例 110 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]プロピル]イソキノリンの合成



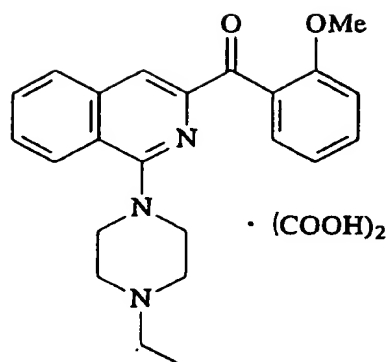
1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]プロピル]イソキノリン (619mg) を塩酸塩とし、エタノール (20ml) に溶解した。ここに 10%パラジウム炭素触媒 (1.25g) を加え、水素雰囲気下、一晚攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し、反応混合物を酢酸エチルと 1N 水酸化ナトリウムに分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、(NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。これを常法によりシュウ酸塩とし、薄褐色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 200mg を得た。(収率 ; 27%)

シュウ酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 1.99 (2H, q, J=7.6Hz), 2.64 (2H, t, J=7.6Hz), 2.76 (2H, t, J=7.6Hz), 3.08 (2H, q, J=7.2Hz), 3.26-3.34 (4H, m), 3.42-3.60 (4H, m), 3.68 (2H, t, J=5.2Hz), 3.96 (2H, t, J=5.2Hz), 6.84 (1H, ddd, J=7.6Hz, 7.4Hz, 1.2Hz), 6.91 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 7.12 (1H, ddd, J=8Hz, 7.6Hz, 1.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=7.4Hz, 1.6Hz), 7.26 (1H, s), 7.51 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.81 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 420 (MH<sup>+</sup>).

実施例 111 3-(2-メトキシフェニルカルボニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例112と同様にして、3-[ $\alpha$ -ヒドロキシ-(2-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.0g) および二酸化マンガン (1.2g) から、標題化合物の遊離体 600mg を得た (収率 ; 60%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩：

融点 ; 153-156℃

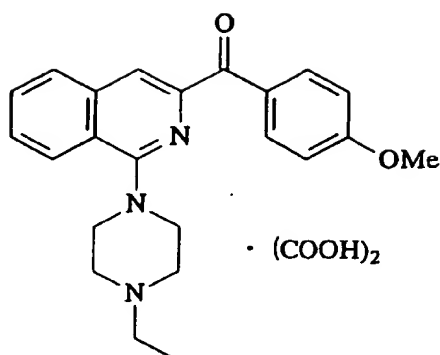
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.04 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.22 (br, 4H), 3.42 (br, 4H), 3.63 (s, 3H), 7.08 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.78 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.6Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 376 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.12 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.48 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.62 (br, 4H), 3.36 (br, 4H), 3.69 (s, 3H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03 (dt, J=7.6, 0.8Hz, 1H), 7.45 (ddd, J=8.4, 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 7.61 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.66 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 112 3-(4-メトキシフェニルカルボニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



3-[ $\alpha$ -ヒドロキシ-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.1g) を、ベンゼン (20ml) と塩化メチレン (20ml) の混合液に溶解し、二酸化マンガン (1.3g) を加えた。室温にて終夜攪拌し反応させた後、濾過、減圧濃縮した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物遊離体の白色固体 765mg を得た (収率 ; 70%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 : 176-179℃

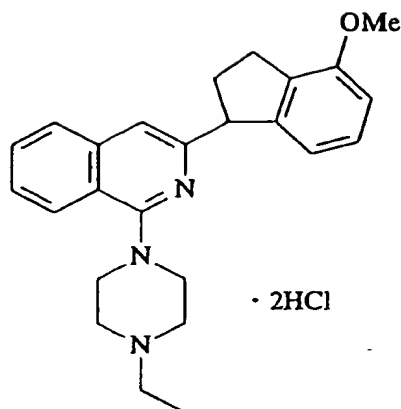
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.21 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.01 (br, 2H), 3.24 (br, 2H), 3.59 (br, 6H), 3.87 (s, 3H), 7.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.79 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  376 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.54 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (br, 4H), 3.51 (br, 4H), 3.91 (s, 3H), 6.96 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 1 1 3 3-(4-メトキシインダン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)

イソキノリン・塩酸塩の合成

実施例104と同様にして、5-メトキシ-1-インダノン (608mg) および3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル) イソキノリン (800mg) から、黄色化合物 440mgを得た (収率 ; 98%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の白色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 108-110℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.48-2.82 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.99-3.07 (m, 1H), 3.14-3.24 (m, 4H), 3.40-3.58 (m, 4H), 3.76-3.90 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.58 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.58 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>.

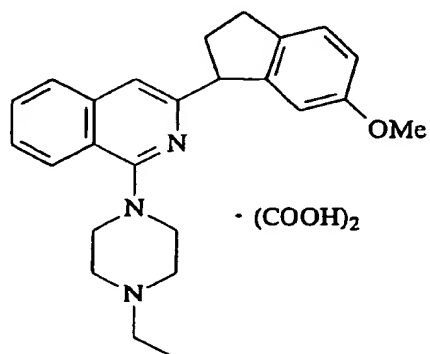
遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.17-2.61 (m, 2H), 2.51 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.68 (br, 4H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.44 (br, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.54 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.79 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.10 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H).

2Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 114 3-(6-メトキシインダン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)

イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例104と同様にして、6-メトキシ-1-インダノン (713mg) および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (937mg) から油状物を得た。この油状物 (387mg) にメタノール (20ml) と酸化白金 (20mg) を加え、水素雰囲気下、終夜反応させた。反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色油状物 307mgを得た (収率 ; 79%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 ; 122-124℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.44-2.54 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 4H), 3.30 (br, 4H), 3.53 (br, 5H), 3.64 (s, 3H), 4.48 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.56 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H).

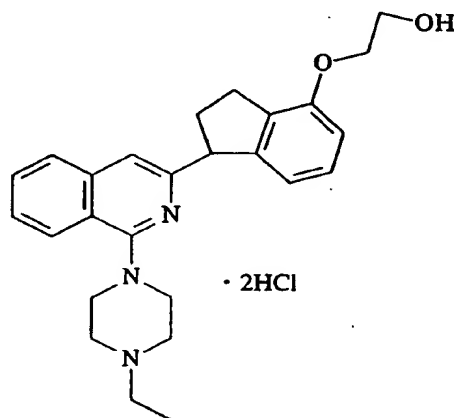
MS (FAB) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.41-2.61 (m, 2H), 2.52 (q,

$J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (br, 4H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 3.45 (br, 4H), 3.71 (s, 3H), 4.49 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (dd,  $J=8.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (s, 1H), 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 115 3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)インダン-1-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例104と同様にして、5-(2-(1-ブチルジメチルシリルオキシエトキシ)-1-インダノン (1.1g) および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (800mg) から油状物を得た。この油状物のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に、1.0M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (6ml) を加え、室温で30分間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物の遊離体 394mgを得た (収率; 36%)。これを常法により塩酸塩とし、白色アモルファス状の標題化合物塩酸塩を得た。

塩酸塩 (アモルファス):

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.28 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.38-2.41 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.14-3.30 (m, 4H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.76 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.03 (br, 2H), 4.58 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.

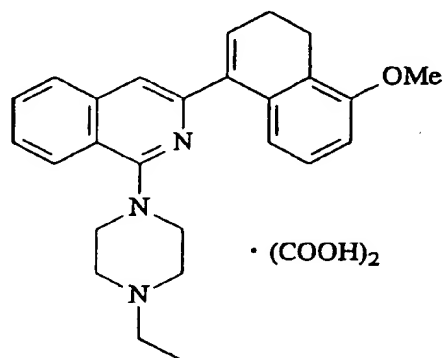
6.6 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (s, 1H), 7.58 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  418 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm) 1.45 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.53 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (br, 4H), 2.89-2.97 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.44 (br, 4H), 3.99 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 2H), 4.13-4.16 (m, 2H), 4.54 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (s, 1H), 7.09 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 116 3-(8-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例 104と同様にして、5-メトキシ-1-テトラロン (711mg) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (860mg) から、茶色油状物 97mgを得た (収率; 93%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点; 136-139℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>);  $\delta$  (ppm) 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.36 (br, 2H), 2.77 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.06 (br, 2H), 3.28 (br, 4H), 3.52 (br, 4H), 3.83 (s, 3H), 6.52 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ ,



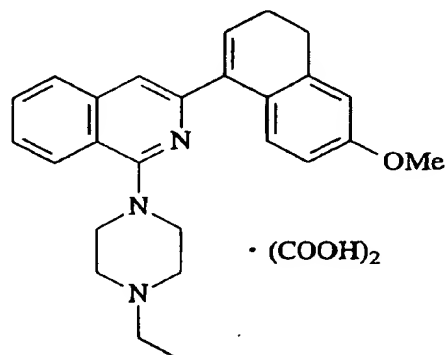
1H), 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 400 (M+H) +.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.54 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.73 (br, 4H), 2.88 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.52 (br, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.60 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (dt, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.57 (dt, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 117 3-(7-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (860mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に、-78℃にて 2.5M n-ブチルリチウム (1.3ml) を加えた。その後、-40℃まで昇温させた後、6-メトキシ-1-テトラロン (711mg) を加え、-40℃にて 20 分間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、残渣にメタノール (10ml) と 5N塩酸 (1ml) を加え、1時間加熱還流させた。反応液に 2N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルと水に分配し、有機層

を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製し、無色油状の標題化合物の遊離体 410mgを得た（収率；86%）。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩：

融点； 112-114℃

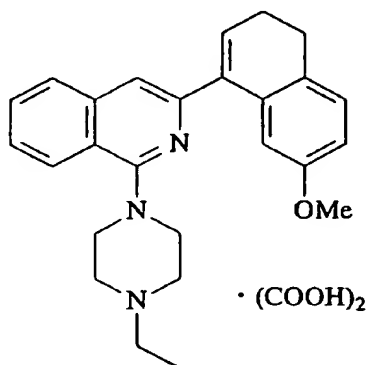
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.24 (br, 3H), 2.39 (br, 2H), 2.51 (br, 2H), 2.78 (br, 2H), 3.13 (br, 2H), 3.33 (br, 2H), 3.76 (br, 4H), 6.40 (s, 1H), 6.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 400 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.42-2.47 (m, 2H), 2.54 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.73 (br, 4H), 2.85 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.51 (br, 4H), 3.82 (s, 3H), 6.47 (t, J=4.8Hz, 1H), 6.67 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.57 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 118 3-(6-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例104と同様にして、7-メトキシ-1-テトラロンおよび3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンから無色油状の標題化合物の遊離体 97mgを得た(収率; 98%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点: 150-153℃

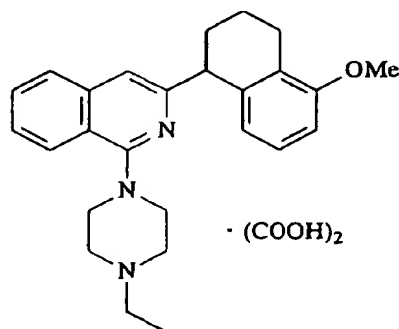
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.38 (br, 2H), 2.74 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.11 (br, 2H), 3.35 (br, 4H), 3.55 (br, 4H), 3.63 (s, 3H), 6.55 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 6.78-6.79 (m, 2H), 7.18 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  400 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.42-2.47 (m, 2H), 2.54 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (br, 4H), 2.80 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (br, 4H), 3.70 (s, 3H), 6.60 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (dd,  $J=8.0, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 119 3-(5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例18と同様にして、3-(8-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-

(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (273mg) およびパラジウム／カーボン触媒 (20mg) から、無色油状の標題化合物の遊離体 218mgを得た (収率 ; 83%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩：

融点 ; 133-136℃

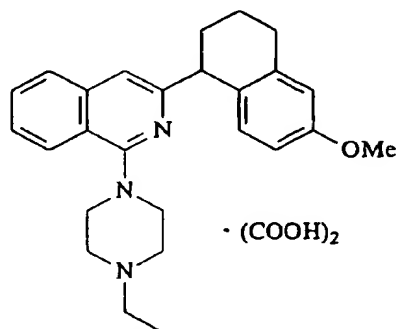
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.65-1.80 (m, 3H), 2.00 (br, 1H), 2.15 (br, 1H), 2.55-2.72 (m, 2H), 3.11 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.32 (br, 2H), 3.54 (br, 1H), 3.60 (br, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.93 (br, 2H), 4.24 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.66 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.68-1.75 (m, 2H), 2.01-2.09 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H), 2.53 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.62-2.84 (m, 2H), 2.70 (br, 4H), 3.47 (br, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.29 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.49 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 120 3-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



3-(6-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イ

ル)イソキノリン (347mg) に、メタノール (30ml) と酸化白金 (30mg) を加え、水素雰囲気下、6時間反応させた。反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、油状の標題化合物の遊離体 189mgを得た (収率 ; 54%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 ; 170-173℃

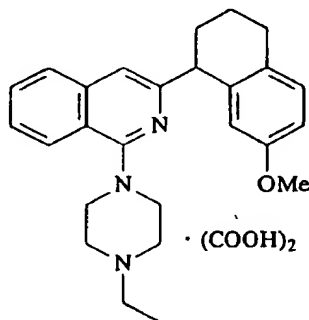
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.21 (br, 3H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 2H), 2.81 (br, 2H), 3.04 (br, 2H), 3.23 (br, 4H), 3.49 (br, 4H), 3.72 (s, 3H), 4.19 (br, 1H), 6.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 402 (M+H) <sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.05-2.14 (m, 3H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.51 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.71 (br, 4H), 2.71-2.89 (m, 2H), 3.47 (br, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.25 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.4, 2.8Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.50 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 121 3-(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩



実施例18と同様にして、3-(6-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(405mg)およびパラジウム／カーボン触媒(30mg)から、無色油状の標題化合物の遊離体 239mgを得た(収率; 61%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点: 110-112℃

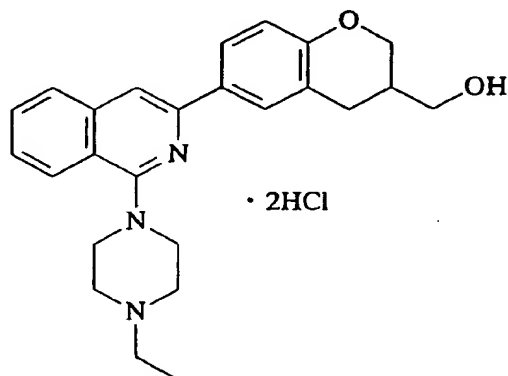
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.21 (br, 3H), 1.73 (br, 2H), 2.02 (br, 1H), 2.12 (br, 1H), 2.73 (br, 2H), 3.09 (br, 2H), 3.29 (br, 4H), 3.50 (br, 4H), 3.58 (s, 3H), 4.21 (br, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.72 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  402 (M+H) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.66-1.81 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (br, 4H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.47 (br, 4H), 3.67 (s, 3H), 4.27 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.58 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (s, 1H), 6.75 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (dt,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (dt,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 122 3-(3-ヒドロキシメチルクロマン-6-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、6-ブロモ-3-アセトキシメチルクロマン(4.67g)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(2.2g)から、油状物を得た。これにメタノール(20ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、50℃で2時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、油状の標題化合物の遊離体を得た。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶 1.93gを得た(収率:91%)。

塩酸塩:

融点: 168-172℃

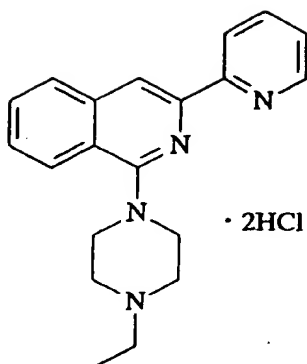
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm) 1.34(t, J=7.2Hz, 3H), 2.13(br, 1H), 2.63(dd, J=16.4, 4.8Hz, 1H), 2.89(dd, J=16.4, 5.2Hz, 1H), 3.19-3.26(m, 2H), 3.33-3.43(m, 3H), 3.48-3.60(m, 3H), 3.62(d, J=11.6Hz, 2H), 3.90-3.98(m, 3H), 4.31(dd, J=11.2, 2.0Hz, 1H), 6.87(d, J=9.2Hz, 1H), 7.56(t, J=8.0Hz, 1H), 7.71(t, J=8.0Hz, 1H), 7.91-7.96(m, 4H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H).

MS(FAB) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 1.18(t, J=7.2Hz, 3H), 2.30-2.36(m, 1H), 2.56(q, J=7.2Hz, 2H), 2.66-2.73(m, 1H), 2.76(br, 4H), 2.98(dd, J=16.4, 1.2Hz, 1H), 3.57(br, 4H), 3.78-3.69(m, 2H), 4.05-4.13(m, 1H), 4.33-4.37(m, 1H), 6.89(d, J=8.0Hz, 1H), 7.42(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.56(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.75(d, J=8.0Hz, 1H), 7.88(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 8.05(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例123 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ピリジル)イソキノリン・二塩酸塩または下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物の合成



実施例 10-1 に従い、N-メチル-o-トルアミド (2.28g) と 2-シアノピリジン (1.59g) を反応させて得た 3-(2-ピリジル)イソキノリン-1-オンを、オキシ塩化リン (10ml) に加え、100℃ で 3 時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した。次いで、得られた 1-クロロ-3-(2-ピリジル)イソキノリンを、N-エチルピペラジン (15ml) と 110℃ で 12 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.78 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.50 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.67 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、標題化合物を黄色粉末として得た (0.31g)。

塩酸塩：

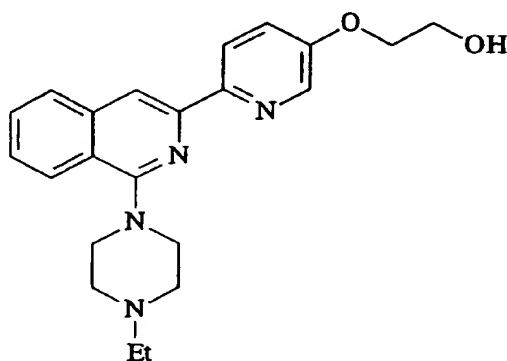
融点 ; 160-162℃



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 4H), 4.14 (br-d, 2H), 7.71-7.79 (m, 2H), 7.84 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.30-8.39 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.66 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.85 (br-d, 1H), 11.26 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  319 (M+H)+.

実施例 124 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル]イソキノリンの合成



実施例127-1と同様にして、2-ヨード-3-ヒドロキシピリジンと4-ヨード-3-ヒドロキシピリジンの混合物 (4.015g)、酢酸2-ブロモエチル (4.551g) とビス(トリブチルチン) (13.6ml) から、5-(2-アセトキシエトキシ)-2-トリブチルスタンニルピリジンを無色固体 (3.362g) として得た。これと1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (452mg) を、実施例300と同様に処理して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 189mgを得た。(収率 ; 29%)

塩酸塩:

融点 ; 110-115℃

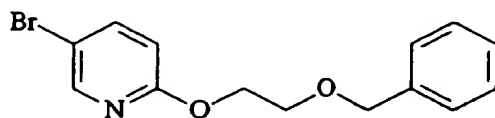
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.20 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.22 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.30-3.40 (2H, m), 3.48-3.60 (4H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 4.17 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 4.30-4.40 (2H, m), 7.75 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz), 7.76-7.88 (1H, m), 7.84 (1

H, dd,  $J=8\text{H, }7\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16-8.30 (1H, m), 8.44-8.60 (2H, m).

ESI-Mass; 379 (MH<sup>+</sup>).

実施例 125 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-5-イル]イソキノリンの合成

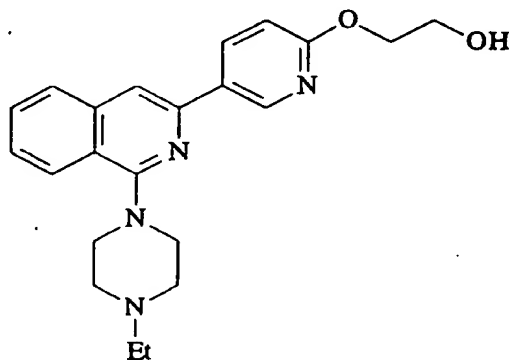
(125-1) 2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-ブロモピリジン



実施例 126-1と同様にして、2-ベンジルオキシエタノール (15.219g) と 2,5-ジブロモピリジン (2.369g) から、黄色油状の標題化合物 2.705gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm) 3.81 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.61 (2H, s), 6.72 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.27-7.36 (5H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz, }2.4\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

(125-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-5-イル]イソキノリン



2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-ブロモピリジン (1.233g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (480mg) を、実施例 167-2に従って処理し、続いて実施例 167-3と同様に処理して標題化合物の塩酸塩を得た。これをエタノー

ルノイソプロピルエーテルから再結晶し、薄黄色結晶の標題化合物 186mgを得た。

(収率 ; 27%)

塩酸塩 :

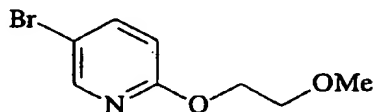
融点 ; 137-142℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 3.16-3.24 (2H, m), 3.30 (1H, t, J=10.4Hz), 3.33 (1H, t, J=10.4Hz), 3.54 (2H, t, J=13.6Hz), 3.58 (2H, d, J=10.4Hz), 3.73 (2H, t, J=5.2Hz), 3.99 (2H, d, J=13.6Hz), 4.33 (2H, t, J=5.2Hz), 6.96 (1H, d, J=8.8Hz), 7.58 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.73 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 8.46 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.8Hz), 8.96 (1H, d, J=2.8Hz), 11.15 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 379 (MH<sup>+</sup>).

実施例 1 2 6 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-5-イル]イソキノリンの合成

(126-1) 2-(2-メトキシエトキシ)-5-ブロモピリジン

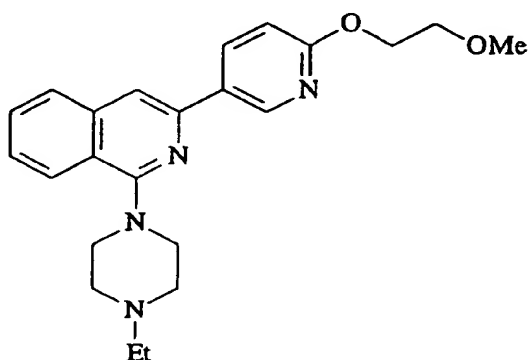


2-メトキシエタノール (7.9ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (4g) を加えて 20 分間攪拌し、その後 90℃ でさらに 30 分間攪拌した。反応混合物に 2,5-ジブロモピリジン (2.369g) / N,N-ジメチルホルムアミド (20ml) 溶液を滴下し、一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、無色油状の標題化合物 1.122g を得た。  
(収率 ; 48%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.43 (3H, s), 3.73 (2H, t, J=4.6Hz), 4.44 (2H, t, J=4.6Hz), 6.72 (1H, dd, J=8.8Hz, 0.8Hz), 7.64 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.4Hz), 8.17 (1H, dd, J=2.

4Hz, 0.8Hz).

(126-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-5-イル]イソキノリン



実施例167-2と同様にして、2-(2-メトキシエトキシ)-5-ブロモピリジン (928mg) と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (480mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 371mgを得た。(収率; 53%)

塩酸塩:

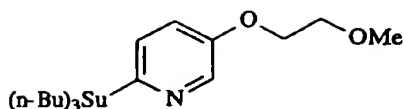
融点; 115-120℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.33 (3H, t, J=7.2Hz), 3.18-3.65 (2H, m), 3.70 (2H, t, J=4.6Hz), 4.02 (2H, d, J=13.6Hz), 4.45 (2H, t, J=4.6Hz), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.4Hz, 7Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.4Hz, 7Hz), 7.96 (1H, d, J=8.4Hz), 8.07 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8.4Hz), 8.48 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.8Hz), 8.99 (1H, s, J=2.8Hz).

ESI-Mass; 393 (MH<sup>+</sup>).

実施例127 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル]イソキノリンの合成

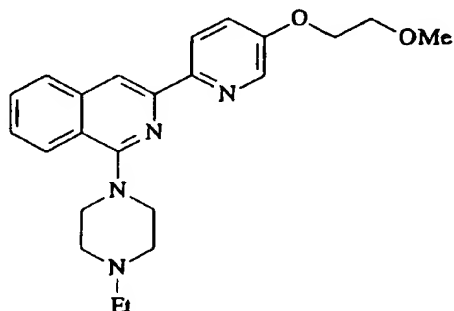
(127-1) 5-メトキシエトキシ-2-トリブチルスタンニルピリジン



3-ヒドロキシピリジン (20.077g) をメタノール (350ml) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (31.565g) と水酸化ナトリウム (8.545g) を加え、氷冷下、5%次亜塩素酸ナトリウム (314ml) を滴下して5時間攪拌した。反応混合物に10%チオ硫酸ナトリウム溶液 (200ml) を加え、5N塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、2-ヨード-3-ヒドロキシピリジンと4-ヨード-3-ヒドロキシピリジンの混合物 (7:3) を黄色固体 (12.544g) として得た。この混合物 (2.97g) をN,N-ジメチルホルムアミド (40ml) に溶解し、2-ブロモエチルメチルエーテル (3.822g) と炭酸カリウム (3.704g) を加え、80℃で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣とビス(トリブチルチン) (5ml) を、実施例161-2と同様に処理して、無色油状の標題化合物 1.142gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.87 (9H, t, J=7.4Hz), 1.11-1.16 (6H, m), 1.29-1.37 (6H, m), 1.50-1.61 (6H, m), 3.43 (3H, s), 3.74 (2H, t, J=5Hz), 4.06 (2H, t, J=5Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.2Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.4Hz, 4.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=4.8Hz, 1.2Hz).

(127-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル]イソキノリン



実施例161-3と同様にして、5-(2-メトキシエトキシ)-2-トリブチルスタンニル  
ピリジン(1.142g)と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン(448  
mg)から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩(エタノール/イソプロピルエーテルから  
再結晶)225mgを得た。(収率;36%)

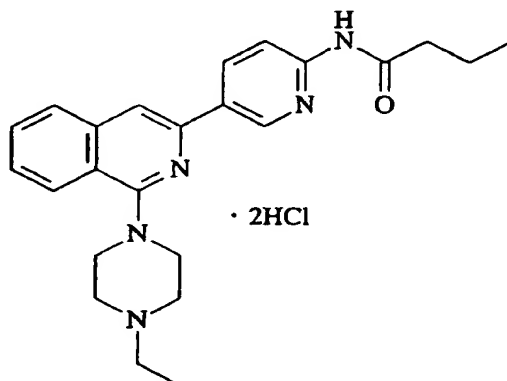
塩酸塩:

融点; 116-119℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 3.15-3.25(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.37(3H, s), 3.54-3.62(4H, m), 3.80-3.85(2H, m), 4.20(2H, d, J=14Hz), 4.45-4.52(2H, m), 7.77(1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.86(1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.88-7.96(1H, m), 8.03(1H, d, J=8Hz), 8.20(1H, d, J=8Hz), 8.24-8.36(1H, m), 8.50-8.60(2H, m).

ESI-Mass; 393(MH<sup>+</sup>).

実施例128 3-(2-プロピルカルボニルアミノピリジン-5-イル)-1-(4-エチルピ  
ペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、5-プロモ-2-プロピルカルボニル  
アミノピリジン(3.11g)および3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノ  
リン(514mg)から、標題化合物の遊離体 338mgを得た(収率;40%)。これを常法に  
より塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点; 168-171℃

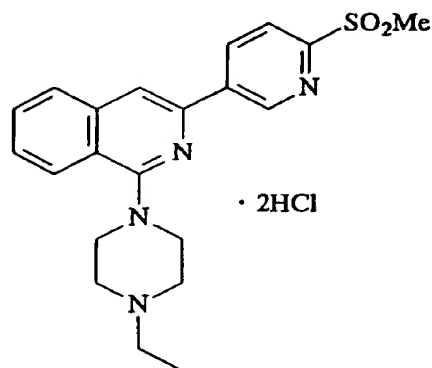
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.35 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.66 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.47 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 4H), 4.02 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 7.64 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13, (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (s, 1H), 8.16 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.69 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.14 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  404 (M+H) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.04 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.42 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.60 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br, 4H), 3.56 (br, 4H), 7.48 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.06 (br, 1H).

実施例 129 3-[(2-メチルスルホニルピリジン)-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、5-ブromo-2-メチルスルホニルピリジン (1.72g) および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (582mg) から、標題化合物の遊離体 609mgを得た (収率 ; 82%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点 ; 248-250℃

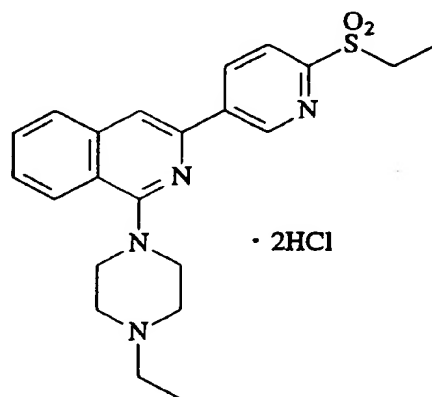
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 4H), 4.00 (d, J=14.0Hz, 2H), 7.71 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.86 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 9.57 (d, J=2.4Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.61 (t, J=4.8Hz, 4H), 7.56 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.67 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.67 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 9.48 (d, J=2.0Hz, 1H).

実施例 130 3-[(2-エチルスルホニルピリジン)-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、5-ブromo-2-エチルスルホニルピリジン (1.77g) および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (579mg) から標題化合物の遊離体 710mgを得た (収率 ; 96%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :



融点 : 155-159℃

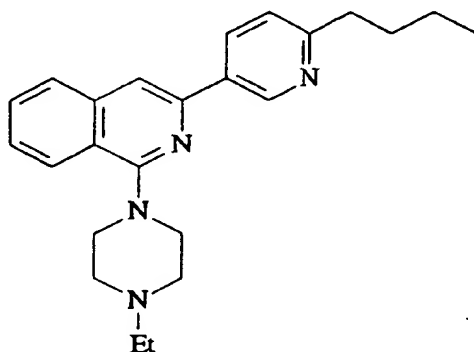
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.59-3.66 (m, 4H), 4.07 (d, J=13.2Hz, 2H), 7.71 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.83 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.87 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 9.58 (d, J=2.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 411 (N+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.6Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.45 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.61 (t, J=4.8Hz, 4H), 7.56 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 2H), 7.66 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.67 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 9.49 (d, J=2.0Hz, 1H).

実施例 1 3 1 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ブチルピリジン-5-イル)イソキノリンの合成



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ブチン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン (148mg) をエタノール (20ml) に溶解し、酸化白金 (15mg) を加えて水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。酸化白金を濾去後、減圧濃縮し、(NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、続いて常法によ

リシュウ酸塩として、薄褐色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 98mgを得た。

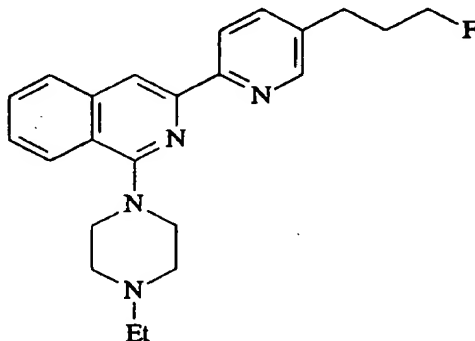
(収率 ; 50%)

シュウ酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.90 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.24 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.27-1.38 (2H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 2.78 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.12 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.32-3.42 (4H, brs), 7.36 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.74 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.96 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 9.25 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 375 (MH $^+$ ).

実施例 1 3 2 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-フルオロプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリンの合成



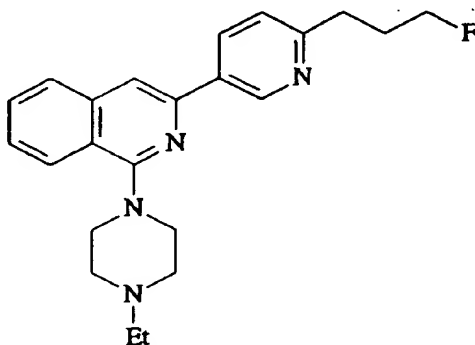
ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (237ml) を塩化メチレン (2ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 $-70^\circ\text{C}$  で 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン (160mg) / 塩化メチレン (2ml) 溶液を加えた。その後、冷浴をはずして 2 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、(NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン系) で精製して、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 60mg を得た。(収率 ; 31%)

シュウ酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.94-2.10 (2H, m), 2.76 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.17 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.35-3.48 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.43 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.55 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.73 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 2.4Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, s), 8.55 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 379 (MH $^+$ ).

実施例 1 3 3 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-フルオロプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリンの合成



ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (53ml) とフッ化水素ピリジン (320ml) を塩化メチレン (3ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 $-70^\circ\text{C}$  で 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン (152mg) / 塩化メチレン (2ml) 溶液を加えた。その後、冷浴をはずして 2 時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 6mg を得た。(収率 ; 5%)

遊離体 :

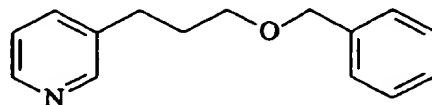
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.15-2.28 (2H, m), 2.56 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.76 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 2.99 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.60 (4H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.48 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.60 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 7H

z), 7.61 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.68 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz), 8.35 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 9.30 (1H, d, J=2.4Hz).

ESI-Mass ; 379 (MH<sup>+</sup>).

実施例 134 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリンの合成

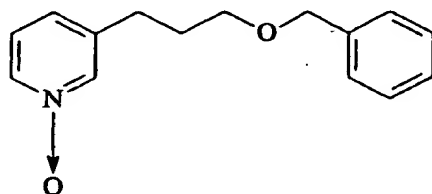
(134-1) 3-(3-ベンジルオキシプロピル)ピリジン



実施例 167-1と同様にして、3-ピリジンプロパノール (24.882g) とベンジルプロマイド (26ml) から、褐色油状の標題化合物 34.28gを得た。(収率 ; 83%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.90-1.97 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=7.8Hz), 3.48 (2H, t, J=6.4Hz), 4.50 (2H, s), 7.18 (1H, dd, J=8Hz, 4.8Hz), 7.27-7.37 (5H, m), 7.48 (1H, ddd, J=8Hz, 2.4Hz, 1.6Hz), 8.43 (1H, dd, J=4.8Hz, 1.6Hz), 8.45 (1H, d, J=2.4Hz).

(134-2) 3-(3-ベンジルオキシプロピル)ピリジン N-オキシド

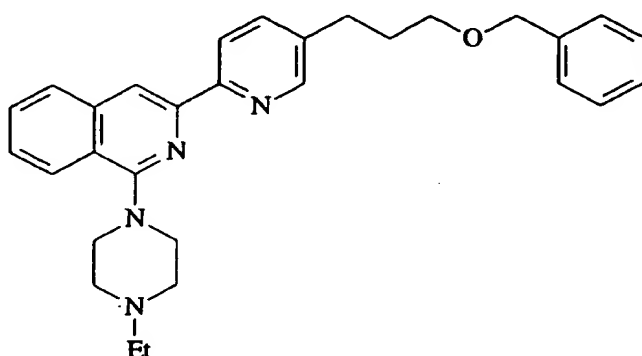


3-(3-ベンジルオキシプロピル)ピリジン (34.28g) を酢酸 (260ml) に溶解し、30% 過酸化水素水 (52ml) を加え、50℃で一晩攪拌した。放冷後、反応液に水 (52ml) を加え、減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製し、黄色油状の標題化合物 30.23gを得た。(収率 ; 88%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.87-1.95 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.8Hz), 3.47 (2H, t, J=6Hz), 4.50 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.16 (1H, dd, J=8Hz, 6.4Hz), 7.28-7.39

(5H, m), 8.05-8.10 (2H, m).

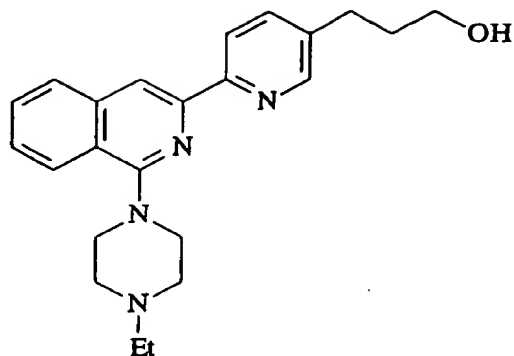
(134-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-ベンジルオキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン



3-(3-ベンジルオキシプロピル)ピリジン N-オキシド (4.546g) を塩化メチレンに溶解し、氷冷下、オキシ臭化リン (11.47g) を加えて2時間攪拌し、その後さらに室温で2時間攪拌した。反応混合物を温水に注ぎ、炭酸水素ナトリウムを加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、2-ブロモ-5-(3-ベンジルオキシプロピル)ピリジンと2-ブロモ-3-(3-ベンジルオキシプロピル)ピリジンの混合物 (1:1) を褐色油状物 (2.203g) として得た。この混合物 (1.111g) と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (662mg) を、実施例167-2と同様に処理して、黄色油状の標題化合物 326mgを得た。(収率; 33%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 1.94-2.02 (2H, m), 2.56 (2H, q, J=7.2Hz), 2.77 (4H, t, J=4Hz), 2.80 (2H, t, J=7.2Hz), 2.80 (2H, t, J=7.2Hz), 3.52 (2H, t, J=6Hz), 3.59 (4H, t, J=4Hz), 4.52 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m), 7.49 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.60 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.8 (1H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, d, J=8Hz), 8.36 (1H, s), 8.43 (1H, dd, J=8.4Hz), 8.52 (1H, d, J=2.4Hz).

(134-4) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン

ン-2-イル]イソキノリン

実施例167-3と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-ベンジルオキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン(326mg)から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 150mgを得た。(収率：43%)

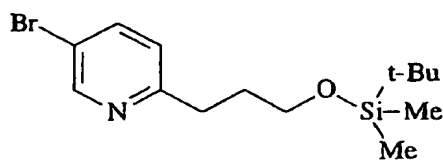
シュウ酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.24 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 1.72-1.80 (2H, m) , 2.69 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ) , 3.11 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.30-3.40 (4H, m) , 3.44 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ) , 7.62 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ) , 7.73 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ) , 7.78 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ) , 8.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 8.33 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.43 (1H, s) , 8.53 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) .

ESI-Mass ; 377 (MH $^+$ ) .

実施例135 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリンの合成

(135-1) 5-ブロモ-2-[3-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピリジン

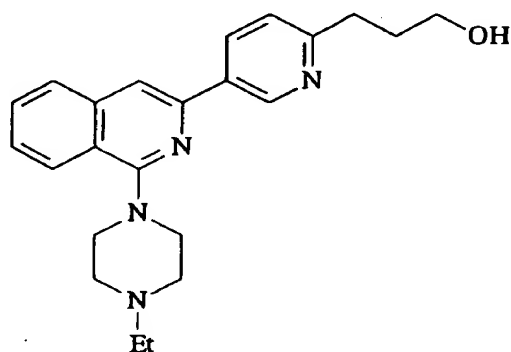


J. O. C., 53, 386, 1988. に従って合成した5-ブロモ-2-ピリジンプロパノール (4.266g) から、実施例163-1と同様の方法で、無色油状の標題化合物 6.297gを得た。

(収率 ; 97%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.04 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.89-1.97 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.8Hz), 3.65 (2H, t, J=6.2Hz), 7.07 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 8.57 (1H, d, J=2.4Hz).

(135-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン



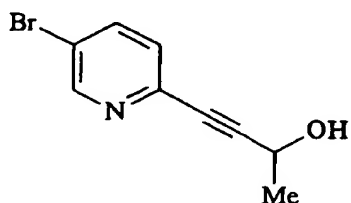
実施例167-2と同様にして、5-ブロモ-2-[3-(4-ブチル)ジメチルシリルオキシプロピル]ピリジン (2.973g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (1.158g) から、黄色固体の標題化合物遊離体 1.288gを得た (収率 ; 94%)。このうち一部 (150mg) を常法によりシュウ酸塩とし、薄黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 80mgを得た。 (収率 ; 43%)

シュウ酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.80-1.84 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.6Hz), 3.15 (2H, q, J=7.2Hz), 3.34-3.46 (4H, m), 3.45 (2H, t, J=6.4Hz), 3.60-3.80 (4H, m), 7.61 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.40 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 9.26 (1H, d, J=2.4Hz).

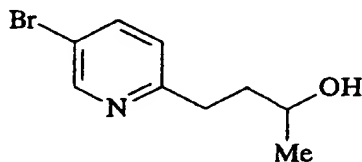
ESI-Mass ; 377 (MH<sup>+</sup>).

実施例136 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシブチル)ピリ

ジン-5-イル]イソキノリンの合成(136-1) 5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシ-1-ブチニル)ピリジン

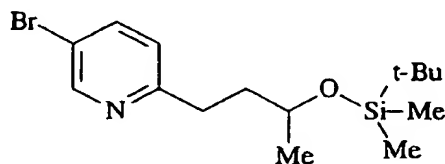
実施例139-1と同様にして、2,5-ジブロモピリジン (18.951g) と 3-ブチン-2-オール (6.3ml) から、褐色固体の標題化合物 15.895gを得た。(収率 ; 88%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.57 (3H, d, J=6.8Hz), 4.77 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=7.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=7.8Hz, 2.4Hz), 8.63 (1H, d, J=2.4Hz).

(136-2) 5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシブチル)ピリジン

実施例139-2と同様にして、5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシ-1-ブチニル)ピリジン (4.521g) から、黄色油状の標題化合物 2.783gを得た。(収率 ; 60%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.23 (3H, d, J=6Hz), 1.78-1.93 (2H, m), 2.91 (2H, t, J=7.8Hz), 3.23 (1H, br-s), 3.78-3.88 (1H, m), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.55 (1H, d, J=2.4Hz).

(136-3) 5-ブロモ-2-[3-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)ブチル]ピリジン

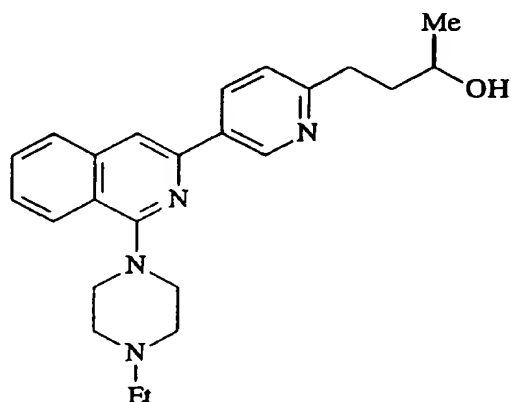
実施例163-1と同様にして、5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシブチル)ピリジン (2.647



g) から、無色油状の標題化合物 3.75g を得た。(収率 ; 95%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.04 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.16 (3H, d, J=6Hz), 1.77-1.83 (2H, m), 2.67-2.87 (2H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69 (1H, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.55 (1H, d, J=2.4Hz).

(136-4) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-(3-ヒドロキシブチル)ピリジン-5-イル)イソキノリン



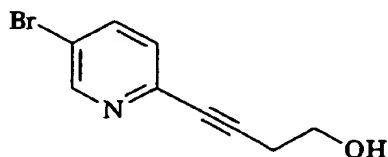
実施例 167-2 と同様にして、5-ブロモ-2-[3-(1-ブチル)ジメチルシリルオキシブチル]ピリジン (2.066g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (491mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 420mg を得た。(収率 ; 56%)

シュウ酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.09 (3H, d, J=6Hz), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.78 (2H, m), 2.74-2.90 (2H, m), 3.13 (2H, q, J=7.2Hz), 3.37 (4H, br-s), 3.60-3.76 (6H, m), 7.37 (2H, d, J=8.4Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.39 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 9.25 (1H, d, J=2.4Hz).

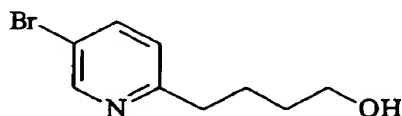
ESI-Mass ; 391 (MH<sup>+</sup>).

実施例 137 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシブチル)ピリ

ジン-5-イル]イソキノリンの合成(137-1) 5-ブロモ-2-(4-ヒドロキシ-1-ブチニル)ピリジン

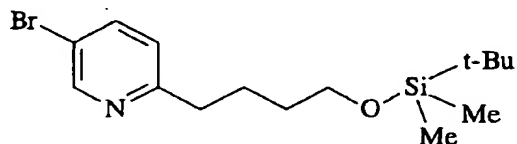
実施例 139-1と同様にして、2,5-ジブロモピリジン (14.213g) と 3-ブチン-1-オール (4.5ml) から、褐色固体の標題化合物 6.6gを得た。(収率 ; 48%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.72 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 3.85 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 3.86 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 7.29 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 7.77 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ) , 8.60 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) .

(137-2) 5-ブロモ-2-(4-ヒドロキシブチル)ピリジン

実施例 139-2と同様にして、5-ブロモ-2-(4-ヒドロキシ-1-ブチニル)ピリジン (4.522g) から、黄色油状の標題化合物 3.397gを得た。(収率 ; 74%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.61-1.67 (2H, m) , 1.77-1.85 (3H, m) , 2.80 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 3.68 (2H, m) , 7.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.72 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ) , 8.57 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) .

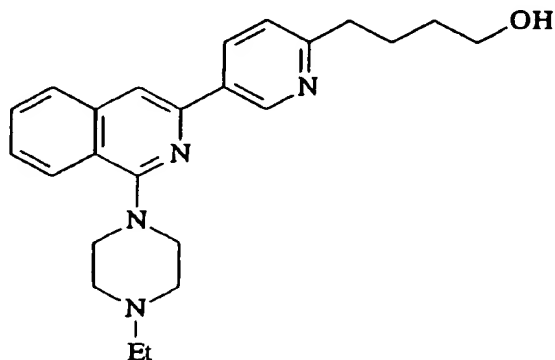
(137-3) 5-ブロモ-2-[4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)ブチル]ピリジン

実施例 163-1と同様にして、5-ブロモ-2-(4-ヒドロキシブチル)ピリジン (1.905g) から、無色油状の標題化合物 2.484gを得た。(収率 ; 87%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.04 (6H, s) , 0.88 (9H, s) , 1.52-1.60 (2H, m) , 1.7

2-1.79 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.6Hz), 3.63 (2H, t, J=6.6Hz), 7.06 (1H, d, J=8Hz), 7.70 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 8.57 (1H, d, J=2.4Hz).

(137-4) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリンの合成



実施例167-2と同様にして、5-ブロモ-2-[4-(1-ブチル)ジメチルシリルオキシブチル]ピリジン (2.484g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (435mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 420mgを得た。(収率 ; 64%)

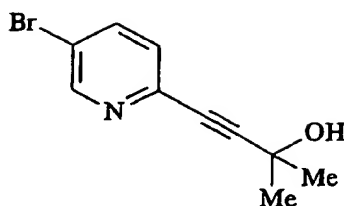
シュウ酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.42-1.49 (2H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 2.78 (2H, t, J=7.6Hz), 3.15 (2H, q, J=7.2Hz), 3.36-3.44 (4H, br-s), 3.41 (2H, t, J=6.2Hz), 7.36 (1H, d, J=8Hz), 7.61 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.74 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.40 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 9.26 (1H, d, J=2.4Hz).

ESI-Mass ; 391 (MH<sup>+</sup>).

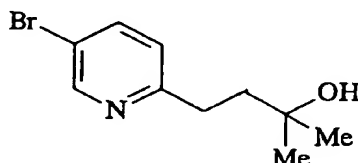
実施例138 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

(138-1) 5-ブロモ-2-(3-メチル-3-ヒドロキシ-1-ブチニル)ピリジン



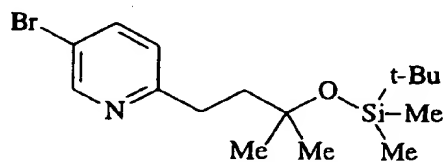
実施例139-1と同様にして、2,5-ジブロモピリジン (18.951g) と2-メチル-3-ブチン-2-オール (6.3ml) から、黄褐色固体の標題化合物 17.91gを得た。(収率; 94%)  
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.64 (6H, s), 2.16 (1H, br-s), 7.31 (1H, d, J=8.4Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.63 (1H, d, J=2.4Hz).

(138-2) 5-ブロモ-2-(3-メチルブタン-3-ヒドロキシブチル)ピリジン



実施例139-2と同様にして、5-ブロモ-2-(3-メチル-3-ヒドロキシ-1-ブチニル)ピリジン (4.802g) から、薄黄色油状の標題化合物 1.366gを得た。(収率; 28%)  
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.29 (6H, s), 1.73 (1H, s), 1.90 (2H, t, J=7.8Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.55 (1H, d, J=2.4Hz).

(138-3) 5-ブロモ-2-[3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルブチル]ピリジン



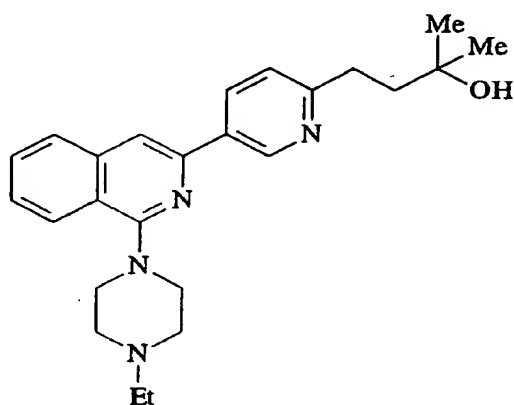
5-ブロモ-2-(3-メチルブタン-3-ヒドロキシブチル)ピリジン (1.359g) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、窒素雰囲気下、氷冷で、2,6-ルチジン (2.5ml) とt-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 (1.7ml) を順次加え、一晚攪拌した。反応混合物を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (酢酸エチル／ヘキサン系) で精製して、無色油状の標題化合物 1.724g を得た。

(収率 ; 86%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.10 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.27 (6H, s), 1.78-1.83 (2H, m), 2.82-2.87 (2H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

(138-4) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩



実施例 167-2 と同様にして、5-ブロモ-2-[3-(1-ブチル)ジメチルシリルオキシ-3-メチルブチル]ピリジン (1.724g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (324mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 132mg を得た。(収率 ; 30%)

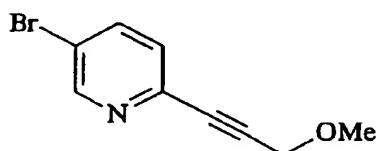
シュウ酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15 (6H, s), 1.25 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.74-1.79 (2H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 3.13 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.32-3.42 (4H, br-s), 3.58-3.78 (4H, br-s), 7.37 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 9.25 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 405 (MH $^+$ ).

実施例 13.9 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-メトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

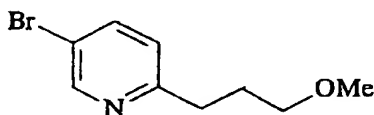
(139-1) 5-ブロモ-2-(3-メトキシプロピニル)ピリジン



2,5-ジブロモピリジン (16.582g) をトリエチルアミン (200ml) に溶解し、メチルプロパルギルエーテル (5.9ml)、ヨウ化銅 (267mg) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (46mg) を加え、窒素雰囲気下、室温にて1時間撹拌した。その後、室温でさらに3時間撹拌した。不溶物を濾去後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製して、褐色固体の標題化合物 12.411gを得た。(収率 ; 79%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.47 (3H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ) , 4.34 (2H, s) , 7.34 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.79 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 2.4Hz, 0.8Hz) , 8.64 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) .

(139-2) 5-ブロモ-2-(3-メトキシプロピル)ピリジン

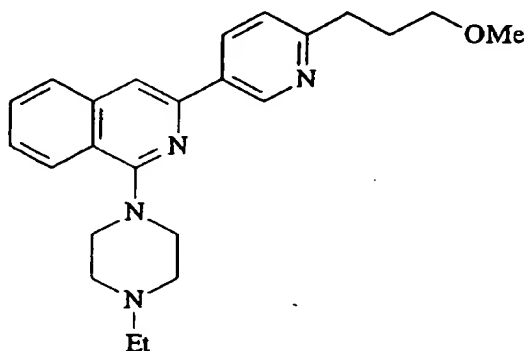


5-ブロモ-2-(3-メトキシプロピニル)ピリジン (5.652g) をエタノール (150ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.5ml) と酸化白金 (230mg) を加え、窒素雰囲気下、室温で5時間撹拌した。酸化白金を濾去後、減圧濃縮し、反応混合物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製して、黄色油状の標題化合物 3.991gを得た。(収率 ; 68%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.95-2.03 (2H, m) , 2.82 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 3.34 (3H, s) , 3.41 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 7.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.71 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ , 2.4Hz) , 8.58 (1H,

d, J=2.4Hz).

(139-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-メトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例167-2と同様にして、5-ブロモ-2-(3-メトキシプロピル)ピリジン (2.301g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (865mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 982mgを得た。(収率；74%)

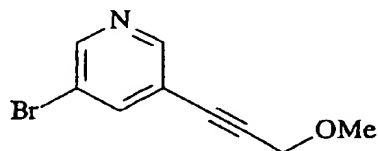
シュウ酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 1.88-1.97 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.6Hz), 3.13 (2H, q, J=7.2Hz), 3.23 (3H, s), 3.32-3.42 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 7.37 (1H, d, J=8Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, s), 8.40 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 9.27 (1H, d, J=2.4Hz).

ESI-Mass ; 391 (NH<sup>+</sup>).

実施例140 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(3-メトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

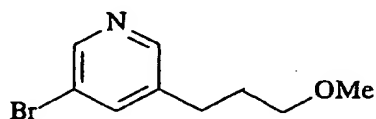
(140-1) 5-ブロモ-3-(3-メトキシプロピニル)ピリジン



実施例139-1と同様にして、3,5-ジブロモピリジン(11.854g)とメチルプロパルギルエーテル(4.2ml)から、黄橙色固体の標題化合物 7.216gを得た。(収率；64%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.46 (3H, s), 4.33 (2H, s), 7.89 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ).

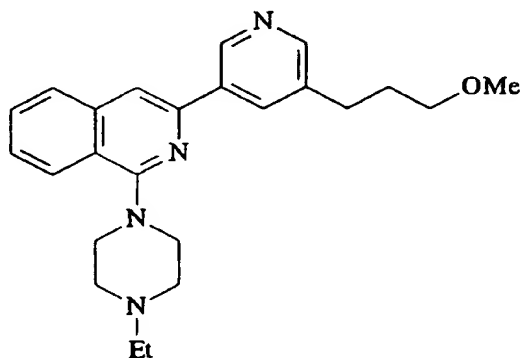
(140-2) 5-ブロモ-3-(3-メトキシプロピル)ピリジン



実施例139-2と同様にして、5-ブロモ-3-(3-メトキシプロピニル)ピリジン(4.521g)から、薄黄色油状の標題化合物 3.62gを得た。(収率；79%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.85-1.92 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.35 (3H, s), 3.38 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, t,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8.51 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ).

(140-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(3-(3-メトキシプロピル)ピリジン-5-イル)イソキノリン・シュウ酸塩



実施例167-2と同様にして、5-ブロモ-3-(3-メトキシプロピル)ピリジン(1.151g)と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン(345mg)から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 324mgを得た。(収率；64%)

シュウ酸塩：

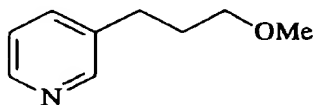


$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.84-1.92 (2H, m), 2.73 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.16 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.25 (3H, s), 3.36 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.38-3.48 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 7.63 (1H, ddd;  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, ddd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, m), 8.33 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 9.21 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 391 (MH $^+$ ).

実施例 141 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-メトキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

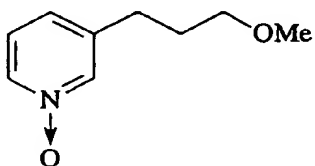
(141-1) 3-(3-メトキシプロピル)ピリジン



実施例 167-1と同様にして、3-ピリジンプロパノール (6.452g) とヨウ化メチル (3.4ml) から、黄色油状の標題化合物 5.494gを得た。(収率 ; 72%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.86-1.93 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.35 (3H, s), 3.39 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $4.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, dt,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, dd,  $J=4.8\text{Hz}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

(141-2) 3-(3-メトキシプロピル)ピリジン N-オキシド

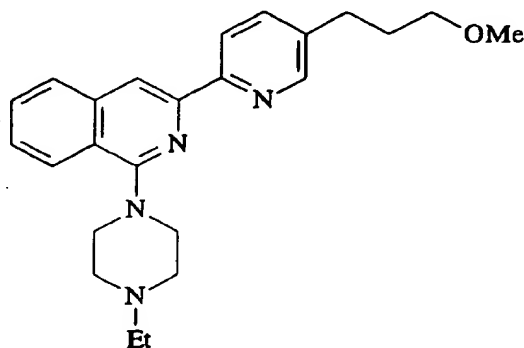


3-(3-メトキシプロピル)ピリジン (5.551g) を塩化メチレン (60ml) に溶解し、氷冷下、70% m-過安息香酸 (10.86g) を加えて90分間攪拌した。反応混合物を10%亜硫酸ナトリウム水、飽和重曹水で順次洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール系) で精製し、黄

色油状の標題化合物 5.901gを得た。(収率 ; 95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.85-1.92 (2H, m), 2.69 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.35 (3H, s), 3.39 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=7.2\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$ ), 8.08-8.12 (2H, m).

(141-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-メトキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン・シュウ酸塩



実施例134-3と同様にして、3-(3-メトキシプロピル)ピリジン N-オキシド (5.901g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (694mg) から、褐色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 120mgを得た。(収率 ; 9%)

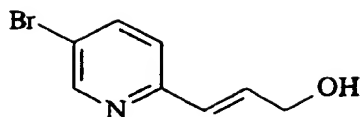
シュウ酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.80-1.88 (2H, m), 2.69 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.15 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.24 (3H, s), 3.34 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.34-3.46 (4H, m), 3.58-3.80 (4H, m), 7.26 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, s), 8.53 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 391 (MH $^+$ ).

実施例 142 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-エトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

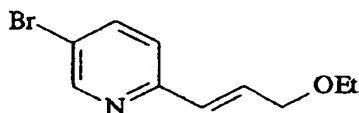
(142-1) 5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシ-1-プロベニル)ピリジン



J. O. C., 53, 386, 1988. に従って合成した3-(5-ブromo-2-ピリジニル)-3-プロペン-1-オール (10.602g) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (1.06g) を数回に分けて加え、その後10分間攪拌した。反応混合物に、水 (1.1ml)、5N水酸化ナトリウム (1.1ml)、水 (3.3ml) を順次加え、不溶物をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、無色固体の標題化合物 3.718gを得た。  
(収率 ; 34%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.66 (1H, br-s), 4.38 (2H, br-s), 6.68 (1H, dt,  $J=15.6\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

(142-2) 5-ブromo-2-(3-エトキシ-1-プロベニル)ピリジン

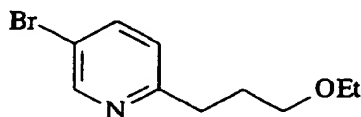


5-ブromo-2-(3-ヒドロキシ-1-プロベニル)ピリジン (3.718g) をテトラヒドロフラン (60ml) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (7.1ml) とメタンスルホン酸クロライド (1.6ml) を順次加え、そのまま25分間攪拌した。不溶物を濾去し、減圧濃縮した。残渣をエタノール (60ml) に溶解し、氷冷下、ナトリウムエトキシド (1.388g) / エタノール (25ml) 溶液を加え、室温で3時間半攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 2.607gを得た。(収率 ; 65%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, dd,  $J=5.2\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, dt,  $J=15.8\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, dt,  $J=15.8\text{Hz}, 5.$

2Hz), 7.16 (1H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4Hz).

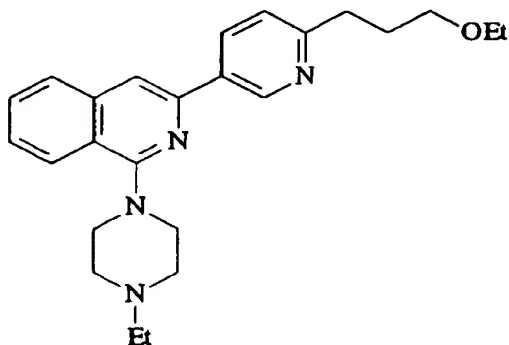
(142-3) 5-ブロモ-2-(3-エトキシプロピル)ピリジン



5-ブロモ-2-(3-エトキシ-1-プロペニル)ピリジン (3.079g) から、実施例139-2と同様に処理して、褐色油状の標題化合物 2.286gを得た。(収率 ; 74%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 1.96-2.03 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.8Hz), 3.45 (2H, t, J=6Hz), 3.47 (2H, q, J=7.2Hz), 7.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4Hz).

(142-4) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-エトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩



実施例167-2と同様にして、5-ブロモ-2-(3-エトキシプロピル)ピリジン (1.465g) と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (348mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩 472mgを得た。(収率 ; 91%)

シュウ酸塩:

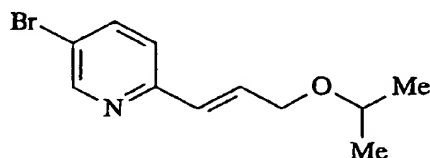
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.10 (3H, t, J=7.2Hz), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.88-1.96 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.6Hz), 3.13 (2H, q, J=7.2Hz), 3.36-3.43 (8H, m), 3.58-3.80 (4H, br-s), 7.37 (1H, d, J=8Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.74 (1H, ddd,

$J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ),  $7.96$  (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  $8.11$  (1H, s),  $8.11$  (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  $8.41$  (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ),  $9.27$  (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass : 405 (MH<sup>+</sup>).

実施例 143 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-[3-(2-プロポキシ)プロピル]ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

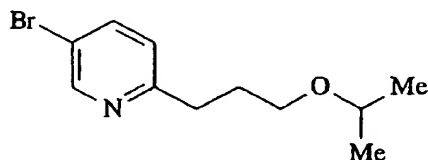
(143-1) 5-ブロモ-2-[3-(2-プロポキシ)-1-プロベニル]ピリジン



5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシ-1-プロベニル)ピリジン (8.891g) をテトラヒドロフラン (200ml) に溶解し、トリエチルアミン (17.6ml) とメタンスルホン酸クロライド (3.9ml) を氷冷下に順次加え、20分間攪拌した。不溶物を濾去後、減圧濃縮した。残渣を2-プロパノール (100ml) に溶解し、ナトリウム2-プロパノキシド/2-プロパノール溶液 [60%水素化ナトリウム (2g) と2-プロパノール (70ml) から調製した] に氷冷下加え、そのまま室温で30分間攪拌を続けた。反応混合物から不溶物を濾去後、減圧濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、褐色油状の標題化合物 3.519g を得た。(収率 ; 33%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.22 (6H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.69 (1H, sept,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, dd,  $J=5.2\text{Hz}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, dd,  $J=15.8\text{Hz}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, dd,  $J=15.8\text{Hz}$ ,  $5.2\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

(143-2) 5-ブロモ-2-[3-(2-プロポキシ)プロピル]ピリジン

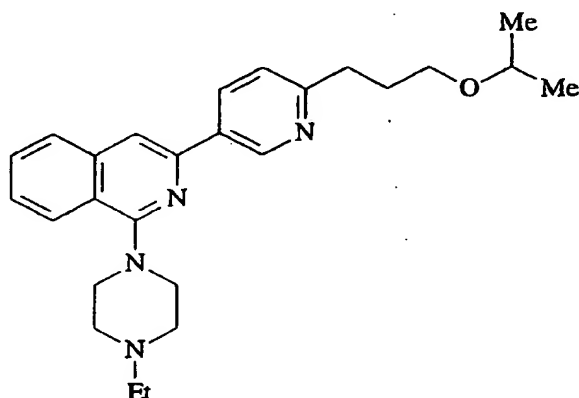


実施例 139-2 と同様にして、5-ブロモ-2-[3-(2-プロポキシ)-1-プロベニル]ピリ

ジン (3.519g) から、黄色油状の標題化合物 2.859gを得た。(収率 ; 81%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.14 (6H, d, J=6Hz), 1.94-2.01 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=7.8Hz), 3.43 (2H, t, J=6Hz), 3.54 (1H, sept, J=6Hz), 7.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.57 (1H, d, 2.4Hz).

(143-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-[3-(2-プロポキシ)プロピル]ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩



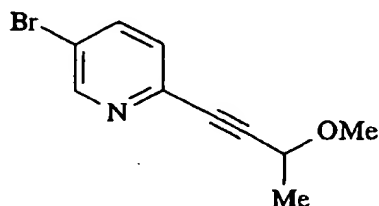
実施例 167-2 と同様にして、5-ブロモ-2-[3-(2-プロポキシ)プロピル]ピリジン (1.291g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (348mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 418mgを得た。(収率 ; 73%)

シュウ酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.07 (3H, t, J=6Hz), 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.86-1.96 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.6Hz), 3.14 (2H, q, J=7.2Hz), 3.33-3.43 (4H, m), 3.38 (2H, t, J=6.4Hz), 3.50 (1H, qui, J=6Hz), 7.37 (1H, d, J=8Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.41 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 9.27 (1H, d, 2.4Hz).

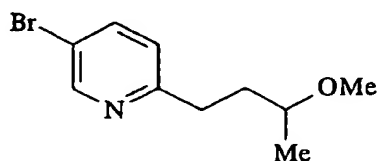
ESI-Mass ; 419 (MH<sup>+</sup>).

実施例 144 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-[3-(2-メトキシブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

(144-1) 5-ブロモ-2-(3-メトキシ-1-ブチニル)ピリジン

5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシ-1-ブチニル)ピリジン (5.426g) をテトラヒドロフラン (60ml) に溶解し、トリエチルアミン (10ml) とメタンサルホン酸クロライド (2.2 ml) を、氷冷下順次加え、1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をメタノール (16ml) に溶解し、氷冷下、28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液 (4.6ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、褐色油状の標題化合物 1.968g を得た。(収率 ; 34%)

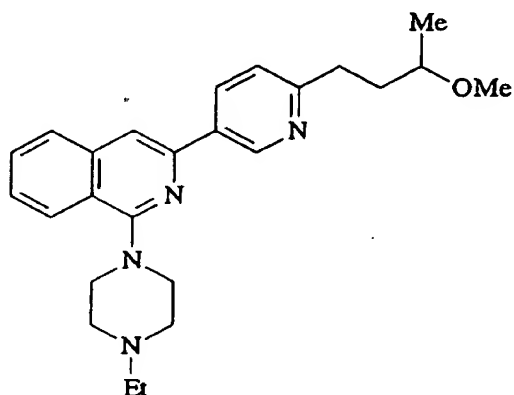
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.54 (3H, d, J=6.4Hz), 3.85 (1H, t, J=6.4Hz), 3.86 (1H, t, J=6.4Hz), 7.33 (1H, dd, J=8.4Hz, 0.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.64 (1H, dd, J=2.4Hz, 0.8Hz).

(144-2) 5-ブロモ-2-(3-メトキシブチル)ピリジン

実施例139-2と同様にして、5-ブロモ-2-(3-メトキシ-1-ブチニル)ピリジン (1.968g) から、褐色油状の標題化合物 1.125g を得た。(収率 ; 56%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (3H, d, J=6.4Hz), 1.83-1.90 (2H, m), 3.32 (4H, s), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.57 (1H, d, J=2.4Hz).

(144-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-メトキシブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩



実施例167-2と同様にして、5-ブロモ-2-(3-メトキシブチル)ピリジン(1.125g)と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン(377mg)から、黄褐色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 352mgを得た。(収率 ; 58%)

シュウ酸塩 :

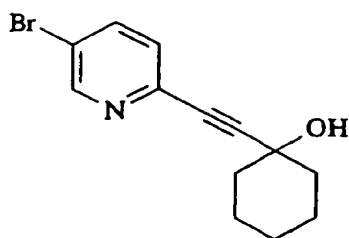
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.11 (3H, d, J=6.4Hz), 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 2.74-2.87 (2H, m), 3.13 (2H, q, J=7.2Hz), 3.22 (3H, s), 3.26-3.34 (1H, m), 3.32-3.42 (4H, br-s), 7.37 (1H, d, J=8Hz), 7.61 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.74 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.96 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, s), 8.12 (1H, d, J=8Hz), 8.41 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 9.26 (1H, d, J=2.4Hz).

ESI-Mass ; 405 (MH<sup>+</sup>).

実施例145 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-[2-(2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル)エチニル]ピリジン-4-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

(145-1) 5-ブロモ-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル]ピリジン

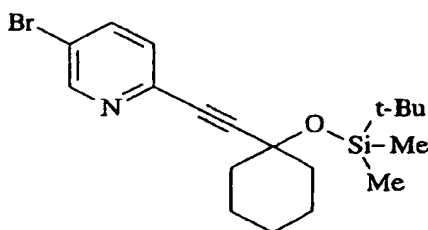




実施例 139-1と同様にして、2,5-ジブロモピリジン (14.213g) と 1-エチニルシクロペンタノール (7.451g) から、薄褐色固体の標題化合物 14.305gを得た。(収率 ; 85%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25-1.36 (1H, m), 1.52-1.80 (6H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.40-2.45 (1H, m), 7.31 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

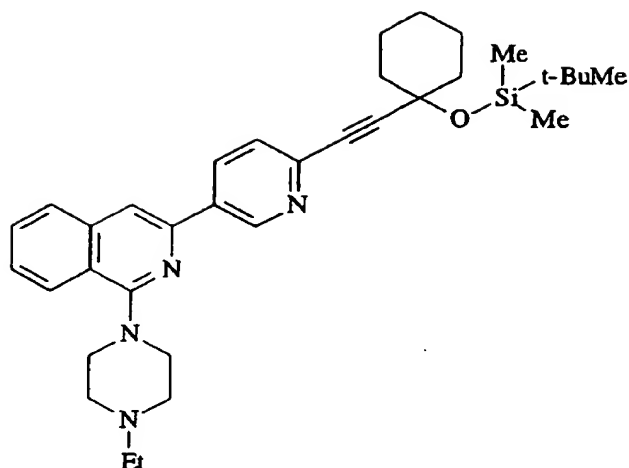
(145-2) 5-ブロモ-2-[2-[1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキシル]エチニル]ピリジン



実施例 138-3と同様にして、5-ブロモ-2-[2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチニル]ピリジン (2.802g) から、薄黄色油状の標題化合物 4gを得た。(収率 ; 100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.21 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.32-1.94 (10H, m), 7.28 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 8.64 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

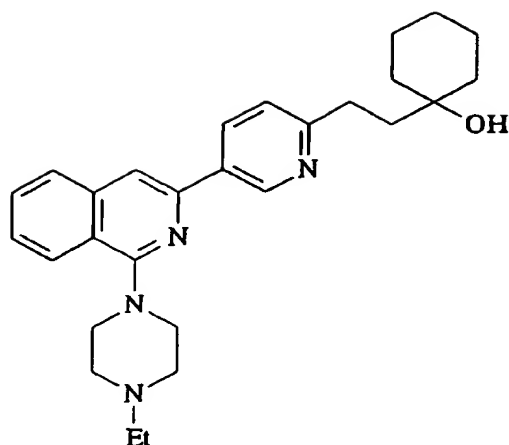
(145-3) 1-[(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[[2-[2-[2-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-シクロヘキシル]エチニル]ピリジン-4-イル]]イソキノリンまたは下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



実施例 167-2と同様にして、5-ブromo-2-[2-[1-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)シクロヘキシル]エチニル]ピリジン (4g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブromoイソキノリン (446mg) から、黄色油状の標題化合物 156mgを得た。(収率 ; 21 %)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.26 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.14 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.05-1.75 (10H, m), 2.55 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.74 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.59 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 0.8Hz), 7.50 ((1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.61 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.69 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2.4Hz), 9.35 (1H, dd,  $J=2.4\text{Hz}$ , 0.8Hz).

(145-4) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-[2-(2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル)エチニル]ピリジン-4-イル]イソキノリン・シュウ酸塩または下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[[2-[2-(1-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-シクロヘキシル]エチニル]ピリジン-4-イル]]イソキノリン (156mg) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、1M テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (0.6ml) を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣を実施例131と同様に処理して、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 110mg を得た。(収率 ; 67%)

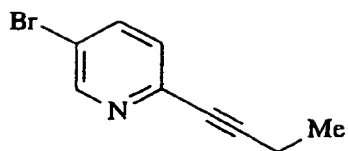
シュウ酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.23 (3H, t, J=7.2Hz), 1.28-1.64 (8H, m), 1.71-1.78 (2H, m), 2.79-2.86 (2H, m), 3.06 (2H, q, J=7.2Hz), 3.26-3.36 (4H, br-s), 3.38-3.76 (4H, br-s), 7.36 (1H, d, J=8Hz), 7.60 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.69 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 9.24 (1H, d, J=2.4Hz).

ESI-Mass ; 445 (MH<sup>+</sup>).

実施例 146 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ブチニル)ピリジン-5-イル]イソキノリンの合成

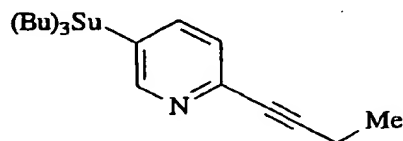
(146-1) 5-ブromo-2-(1-ブチニル)ピリジン



実施例139-1と同様にして、2,5-ジブロモピリジン (24.7g) と1-ブチン (5.63g) から、褐色固体の標題化合物 13.113gを得た。(収率; 60%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 2.44 (2H, q, J=7.6Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 8.59 (1H, d, J=2.4Hz).

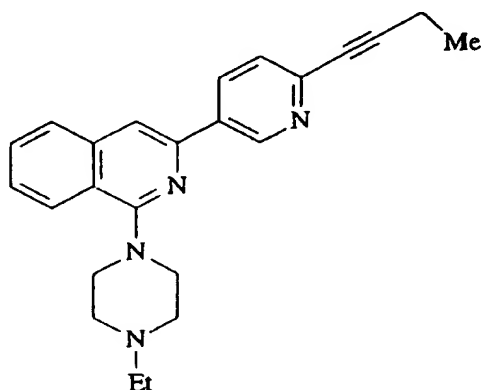
(146-2) 2-(1-ブチニル)-5-トリブチルスチルピリジン



実施例161-2と同様にして、5-ブロモ-2-(1-ブチニル)ピリジン (2.521g) から、薄緑色油状の標題化合物 1.331gを得た。(収率; 25%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 0.88 (9H, t, J=7.6Hz), 1.06-1.11 (6H, m), 1.26 (3H, t, J=7.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=7.4Hz, 1.2Hz), 7.67 (1H, dd, J=7.4Hz, 1.2Hz), 8.52 (1H, t, J=1.2Hz).

(146-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ブチニル)ピリジン-5-イル]イソキノリン



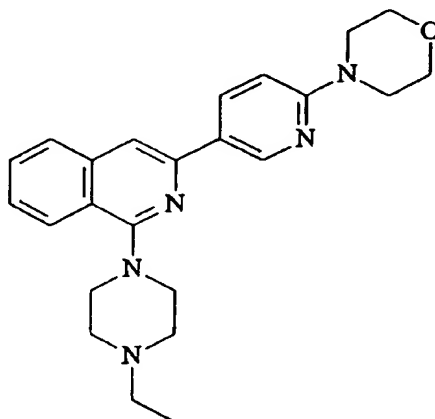
実施例161-2と同様にして、2-(1-ブチニル)-5-トリブチルスタンニルピリジン (1.331g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (466mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物 155mgを得た。(収率; 27%)

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.18 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.50 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.75 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.59 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, s), 7.82 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.40 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$ ), 9.29 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ).

ESI-Mass; 371 (MH $^+$ ).

実施例147 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.27g) と [2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]トリブチルスタナン (3.03g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.50g) の存在下、キシレン (50ml) 中にて140℃で5時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥

し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 0.39gを得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (br-t, 4H), 3.54 (m, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 3.85 (m, 4H), 6.72 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (br-t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.56 (br-t, 1H), 7.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.02 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、白色粉末状の標題化合物 0.51gを得た。

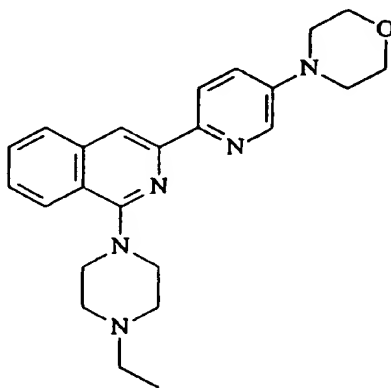
塩酸塩:

融点: 186°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.23 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 4.00 (br-d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 7.95 (br-d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (br-d, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.86 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  404 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 148 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-(5-プロモピリジン-2-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.21g) とモルホリン (0.12ml) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.30g) の存在下、キシレン (30ml) 中にて140℃で5時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、無色油状の標題化合物遊離体 47mgを得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.58 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.79 (br-s, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.59 (br-s, 4H), 3.91 (m, 4H), 7.30 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.46 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.41 (d, J=8.8Hz, 1H).

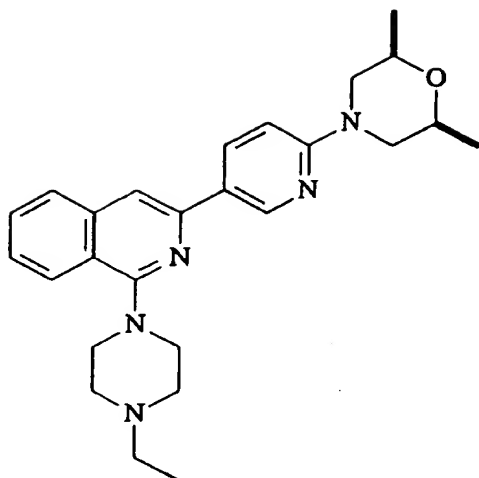
得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、白色粉末状の標題化合物塩酸塩 52mgを得た。

塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 6H), 3.50-3.65 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 4.13 (br-d, 2H), 7.69 (br-t, 1H), 7.81 (br-t, 1H), 7.94 (br, 1H), 8.04 (br-d, 1H), 8.16 (br-d, 1H), 8.36 (br-d, 1H), 8.45 (br-s, 1H), 8.48 (br-d, 1H).

MS (FAB) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 149 3-[2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (2.00g) と [2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]トリブチルスタナン (5.70g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.50g) の存在下、キシレン (70ml) 中に 140℃ で 5 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、無色油状の標題化合物遊離体 0.76g を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.30 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.60 (dd,  $J=13.0, 10.4\text{Hz}$ , 6H), 2.76 (br-t, 4H), 3.60 (br-t, 4H), 3.76 (ddd,  $J=10.4, 6.0, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 4.14 (dd,  $J=13.0, 2.0$ , 2H), 6.72 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (br-t, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0$ , 1H), 8.04 (d,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (dd,  $J=8.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.02 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、白色粉末状の標題化合物塩酸塩 1.08g を得た。



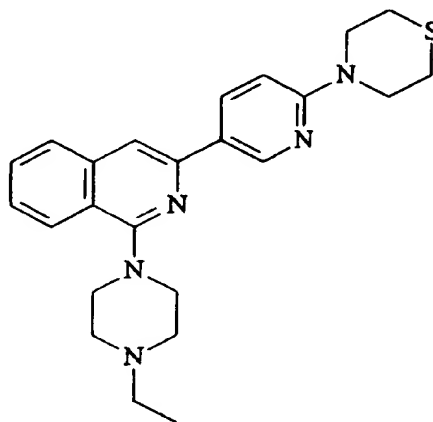
塩酸塩：

融点： 180℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.19 (d, J=5.6Hz, 6H), 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.62-2.68 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.48 (br-t, 2H), 3.60-3.70 (m, 4H), 4.01 (br-d, 2H), 4.29 (br-d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.55 (br-t, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 7.95 (br-d, 1H), 8.05 (br-s, 1H), 8.11 (br-d, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.86 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 150 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(チオモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.69g) と [2-(チオモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]トリブチルスタナン (1.62g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.50g) の存在下、キシレン (50ml) 中にて140℃で5時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて分液した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、白色アモルファス状の標題化合物遊離体 0.66gを得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.24 (br-s, 3H), 2.64 (br-s, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (br, 4H), 3.67 (br, 4H), 4.04 (m, 4H), 6.42 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (br-t, 1H), 7.56 (br-t, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.00 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体 (0.20g) を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、淡黄色粉末状の標題化合物塩酸塩 0.26g を得た。

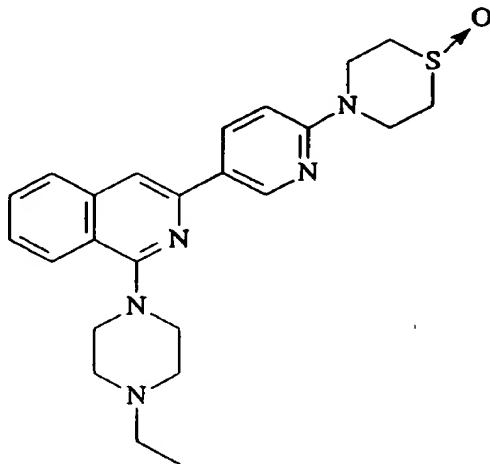
塩酸塩:

融点:  $210^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.75 (br-s, 4H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.60-3.66 (br-d, 2H), 3.97-4.02 (br-d, 2H), 4.10 (br-s, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.62 (br-t, 1H), 7.77 (br-t, 1H), 7.96 (br-d, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 10.9 (m, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  420 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 151 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(S-オキシチオモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



実施例 150 で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(チオモルホリン-4-イ

ル)ピリジン-5-イル]イソキノリン (0.10g) を、ジクロロメタン (10ml) に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (56mg) と、氷冷下で1時間反応させた。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、無色油状の標題化合物遊離体 28mg を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.63 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.79-2.88 (m, 8H), 3.65 (br-s, 4H), 4.22 (m, 4H), 6.82 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.28 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 9.01 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

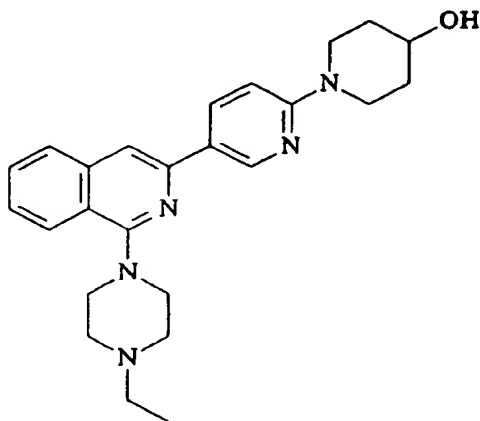
得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物塩酸塩 40mg を得た。

塩酸塩:

融点:  $170^\circ\text{C}$

MS (FAB)  $m/z$  436 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 152 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.16g) と 12-[4-(1-ブチルジメチルオキシ)ピペリジン-1-イル]ピリジン-5-イル]トリブチルスタナン (1.37g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.30g) の存在下、キシレン (30ml) 中にて 140℃ で 5 時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に 2N 塩酸水を加えて、50℃ で 1 時間反応させた。反応液を 2N 水酸化ナトリウム水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、無色アモルファス状の標題化合物遊離体 0.26g を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33 (dd, J=12.0, 4.0Hz, 2H), 1.43 (dt, J=0.8, 6.0Hz, 1H), 1.86 (br-d, J=12Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br-s, 4H), 2.92 (dt, 2.4, 12.8Hz, 2H), 3.55 (t, J=6Hz, 2H), 3.59 (br-s, 4H), 4.44 (br-d, J=12.8, 2H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.42 (br-t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.23 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.4Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物塩酸塩 0.30g を得た。

塩酸塩:

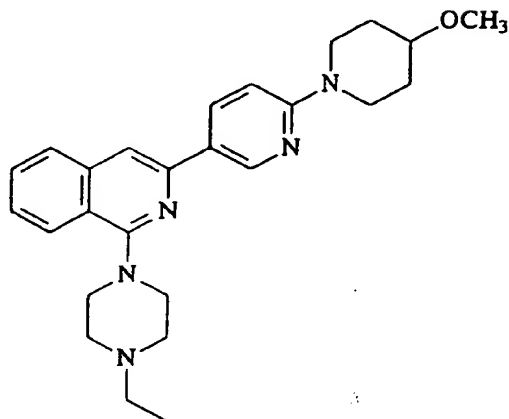
融点: 188℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.27 (br-d, J=13.4Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.83 (br-d, J=13.4, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.42-3.56 (m, 4H), 3.98 (br-d, 2H), 4.41 (br-d, 2H), 7.52 (br-d, 1H), 7.64 (br-t, J=7.6Hz, 1H), 7.78 (br-t, J=7.6Hz, 1H), 7.97 (br-d, J=7.6Hz, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.65 (br-d, J=7.6Hz, 1H), 8.68 (br-s, 1H), 11.14 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 153 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(4-メトキシピペリジン-1

-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.83g) と [2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]トリブチルスタナン (0.94g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.40g) の存在下、キシレン (30ml) 中にて 140℃ で5時間反応させた。反応液を濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体 0.61gを得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br-s, 4H), 3.31 (ddd, J=13.2, 9.6, 3.6Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.59 (br-s, 4H), 4.06 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.42 (br-t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.23 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.4Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、白色粉末状の標題化合物塩酸塩 0.62gを得た。

塩酸塩:

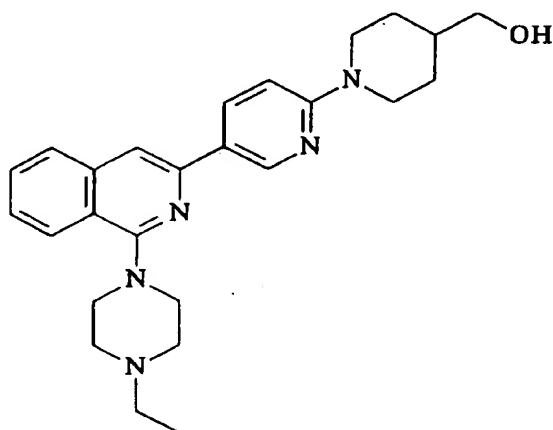
融点 ; 170℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.95

-2.04 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.51-3.59 (m, 5H), 3.64 (m, 2H), 3.97 (br-d, 2H), 4.02 (m, 2H), 7.54 (br-d, 1H), 7.64 (br-t, 1H), 7.78 (br-t, 1H), 7.97 (br-d, 1H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.65-8.70 (m, 2H), 11.34 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  432 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 154 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.35g) と 2-(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]トリブチルスタナン (1.71g) を、テトラキストリフェニルフォスフィンジクロリド (0.40g) の存在下、キシレン (50 ml) 中にて 140℃ で 5 時間反応させた。反応液を濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた淡黄色油状の残渣をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (1.9ml, 1M-THF 溶液) と反応させた。反応液に水 (0.07ml)、5N 水酸化ナトリウム水 (0.07ml)、水 (0.21ml) の順に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、不溶物を酢酸エチルで洗浄後、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体 0.78g を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33 (dd, J=12.0, 4.0Hz, 2H), 1.43 (dt, J=0.8, 6.0Hz, 1H), 1.86 (br-d, J=12, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br-s, 4H), 2.92 (dt, 2.4, 12.8Hz, 2H), 3.55 (t, J=6Hz, 2H), 3.59 (br-s, 4H), 4.44 (br-d, J=12.8, 2H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.42 (br-t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.23 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 9.01 (d, J=2.4Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、白色粉末状の標題化合物塩酸塩 0.45gを得た。

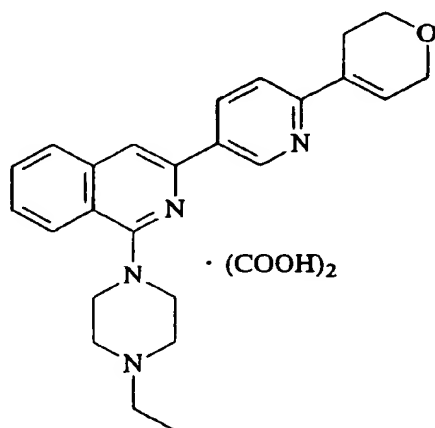
塩酸塩:

融点 ; 188℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.27 (br-d, J=13.4Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.73-1.86 (m, 1H), 1.83 (br-d, J=13.4, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.42-3.56 (m, 4H), 3.98 (br-d, 2H), 4.41 (br-d, 2H), 7.52 (br-d, 1H), 7.64 (br-t, J=7.6Hz, 1H), 7.78 (br-t, J=7.6Hz, 1H), 7.97 (br-d, J=7.6Hz, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.65 (br-d, J=7.6Hz, 1H), 8.68 (br-s, 1H), 11.14 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 155 3-[2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、5-ブロモ-2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピ

ラン-4-イル)ピリジン (432mg) および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (111mg) から黄色油状物 127mgを得た (収率 ; 90%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩：

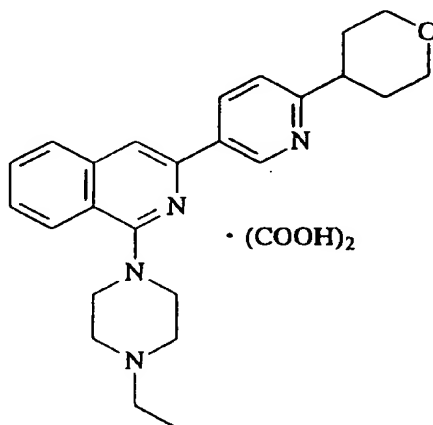
融点 ; 156-159℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.23 (br, 3H), 2.51 (br, 2H), 3.06 (br, 2H), 3.32 (br, 4H), 3.67 (br, 4H), 3.84 (br, 2H), 4.26 (br, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.63 (br, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 8.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).  
MS (FAB) m/z 401 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.54 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.88 (t, J=8.0Hz, 1H), 2.73 (br, 4H), 3.52 (br, 4H), 3.99 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.38 (q, J=2.8Hz, 2H), 6.28 (br, 1H), 7.49 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.49 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.74 (d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 156 3-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20と同様にして、5-ブロモ-2-(テトラヒドロピラン



-4-イル)ピリジン(745mg)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(300mg)から油状物を得た。この油状物(387mg)にメタノール(10ml)とパラジウム/カーボン触媒(25mg)を加え、水素雰囲気下、終夜反応させた。反応溶液をセライト濾過した後、減圧濃縮した。残渣に1N水酸化ナトリウム水溶液加えてアルカリ性にした後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、黄色油状物 260mgを得た(収率; 69%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点; 158-160℃

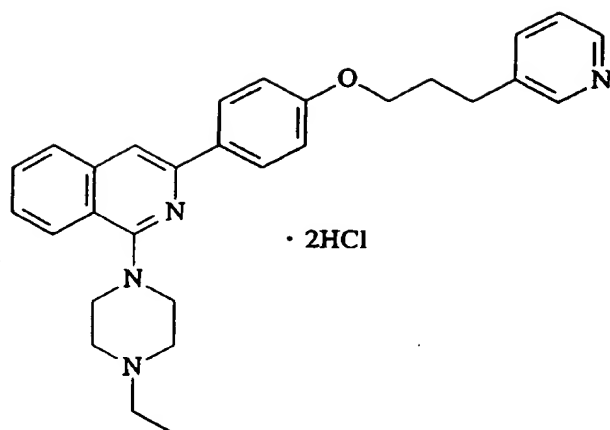
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 1.76(br, 4H), 2.92(br, 1H), 3.19(br, 2H), 3.30-3.85(m, 10H), 3.99(d, J=11.2Hz, 2H), 7.65(t, J=8.0Hz, 1H), 7.76(t, J=8.0Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.4Hz, 1H), 8.37(d, J=8.0Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.61(d, J=2.0Hz, 1H).

MS(FAB) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.19(t, J=6.8Hz, 3H), 1.82-1.92(m, 4H), 2.57(q, J=6.8Hz, 2H), 2.78(br, 4H), 2.78-2.98(m, 1H), 3.55-3.59(m, 6H), 4.11-4.14(m, 2H), 7.50(t, J=8.4Hz, 1H), 7.61(t, J=8.4Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 7.89(d, J=8.4Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.48(d, J=8.4Hz, 1H), 8.57(d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 157 3-[4-[3-(3-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成

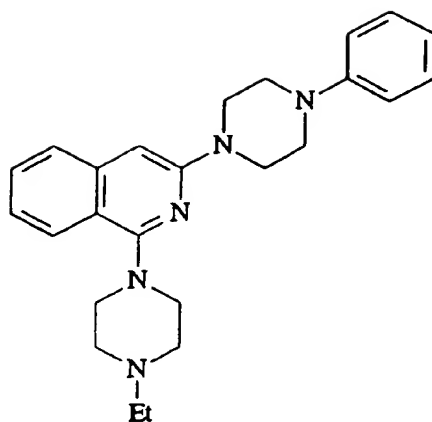


実施例51と同様にして、3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (201mg) および 3-(3-メタンスルホネイトプロピル)ピリジン (194mg) から標題化合物の遊離体 62mgを得た (収率 ; 23%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.78 (br, 4H), 2.85 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.60 (br, 4H), 4.04 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.22 (dd, J=7.6, 4.4Hz, 1H), 7.43 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.56 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.46 (dd, J=4.4, 1.6Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.0Hz, 1H).  
MS (FAB) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例158 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(1-フェニルピペラジン-4-イル)イソキノリンの合成



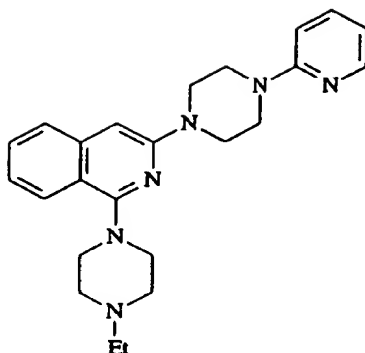
1-((1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (631mg) をジオキサン (15ml) に溶解し、1-フェニルピペラジン (331mg) とトリス (ジベンジリデンアセトン) (クロロホルム) ジバラジウム (0) (10mg) と、トリ-*o*-トリルホスフィン (12mg) および1-ブトキシナトリウム (231mg) を加え、窒素雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、(NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。これを常法によりシュウ酸塩とし、灰色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 196mgを得た。(収率 ; 20%)

シュウ酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 3.08 (2H, q, J=7.2Hz), 3.24-3.32 (8H, m), 3.46-3.62 (4H, m), 3.63 (4H, t, J=4.4Hz), 6.67 (1H, s), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.8Hz, 7.2Hz), 7.49 (1H, dd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.87 (1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 402 (MH<sup>+</sup>).

実施例 159 1-((1-エチルピペラジン-4-イル)-3-((1-(2-ピリジル)ピペラジン-4-イル)イソキノリン)の合成



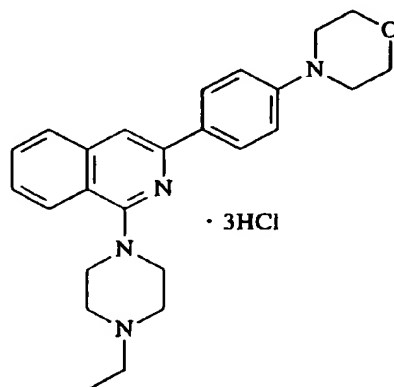
実施例 158と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (760mg) と 1-(2-ピリジル)ピペラジン (1.162mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 533mgを得た。(収率 ; 42%)

シュウ酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.10 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.26-3.36 (4H, m) , 3.46-3.64 (4H, m) , 3.57-3.66 (8H, m) , 6.65 (1H, ddd,  $J=7\text{Hz}$ , 5Hz, 0.8Hz) , 6.66 (1H, s) , 6.89 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.21 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz) , 7.48 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz) , 7.55 (1H, ddd,  $J=8.8\text{Hz}$ , 7Hz, 2Hz) , 7.62 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.13 (1H, ddd,  $J=5\text{Hz}$ , 2Hz, 0.8Hz) .

ESI-Mass ; 403 (MH $^+$ ) .

実施例 160 3-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



4-フルオロベンゾニトリル (10.89g) とモルホリン (7.84g) を、炭酸カリウム (12.42g) の存在下、ジメチルスルホキシド (45ml) 中で反応させて得た 4-(4-モルホリニル) ベンゾニトリルと、N-メチル-o-トルアミド (8.019g) を、実施例 10-1 に従って反応させ、3-[4-(4-モルホリニル) フェニル] イソキノリン-1-オン 6.840g を得た。

得られた 3-[4-(4-モルホリニル) フェニル] イソキノリン-1-オン (1.523g) を実施例 66 と同様に反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 1.623g を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (br-t, 4H), 3.23 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 3.88 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.99 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.41 (br-t, 1H), 7.55 (br-t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.0Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、標題化合物塩酸塩を黄色粉末として得た。

塩酸塩:

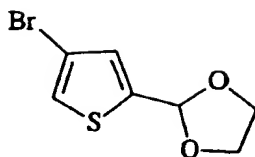
融点: 242-245°C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.19-3.28 (m, 6H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.54 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.82 (br-t, 4H), 3.98 (br-d, 2H), 7.19 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.56 (br-t, 1H), 7.71 (br-t, 1H), 7.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.6Hz, 2H), 11.13 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 161 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-4-イル) イソキノリン・二塩酸塩の合成

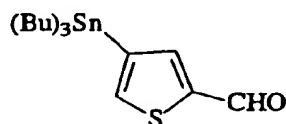
(161-1) 2-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-1,3-ジオキソラン



4-ブロモ-2-チオフエンカルボキシアルデヒド (50g) をトルエン (500ml) に溶解し、エチレングリコール (81g) と p-トルエンスルホン酸 (572mg) を加え、ディーンスターク装置つけて一晩加熱還流した。放冷後、反応混合物を、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 55g を得た。(収率: 89%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.00-4.13 (4H, m), 6.06 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=1.2Hz), 7.21 (1H, d, J=1.2Hz).

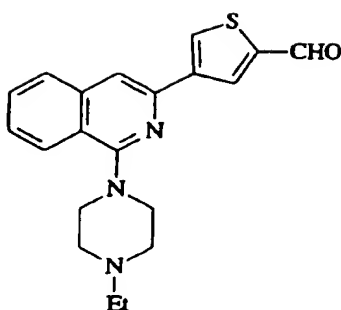
(161-2) 4-トリブチルスタンニル-2-チオフエンカルボキシアルデヒド



2-(4-ブロモチオフエン-2-イル)-1,3-ジオキソラン (2.351g) をキシレン (30ml) に溶解し、ビス(トリブチルチン) (5.1ml) とテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (116mg) を加え、窒素雰囲気下、120℃で1時間加熱攪拌した。不溶物を濾去し、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、薄黄色油状の標題化合物 1.165g を得た。(収率: 29%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.90 (9H, t, J=7.2Hz), 1.07-1.12 (6H, m), 1.28-1.38 (6H, m), 1.50-1.58 (6H, m), 7.72 (1H, d, J=1.2Hz), 7.79 (1H, d, J=1.2Hz), 7.79 (1H, d, J=1.2Hz), 9.99 (1H, d, J=1.2Hz).

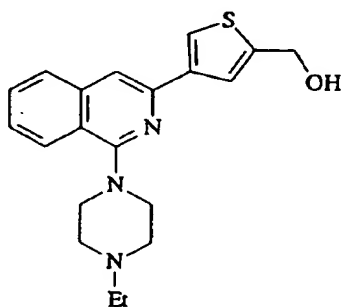
(161-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ホルミルチオフエン-4-イル)イソキノリン



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (356mg) をキシレン (30 ml) に溶解し、4-トリブチルスタンニル-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (1.165g) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (35mg) を加え、窒素雰囲気下、120℃ で一晩加熱撹拌した。酢酸エチルで希釈し、2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄後、8N水酸化ナトリウムで塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 265mgを得た。(収率 ; 73%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (2H, q, J=7.2Hz), 2.76 (4H, t, J=4.4Hz), 3.57 (4H, t, J=4.4Hz), 7.48 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.77 (1H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, d, J=8Hz), 8.37 (2H, s), 10.00 (1H, s).

(161-4) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-5-イル)イソキノリン・二塩酸塩



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ホルミルチオフェン-4-イル)イソキノリン (141mg) をエタノール (10ml) に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (8mg) を加えて、室温で30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 130mg を得た。(収率 ; 75%)

塩酸塩:

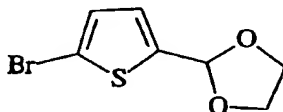
融点: 170℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.15-3.22 (2H, m), 3.29 (1H, t, J=11Hz), 3.32 (1H, t, J=11Hz), 3.49 (2H, t, J=13.4Hz), 3.57 (2H, d, J=11Hz), 3.94 (2H, d, J=13.4Hz), 4.66 (2H, s), 7.55 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.62 (1H, d, J=1.6Hz), 7.69 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.86 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8Hz), 8.02 (1H, d, J=1.6Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 354 (MH<sup>+</sup>).

実施例 162 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-5-イル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

(162-1) 2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-1,3-ジオキサラン

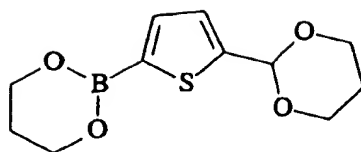


実施例 161-1 と同様にして、5-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (50g) から、褐色油状の標題化合物 57.2g を得た。(収率 ; 93%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.96-4.13 (4H, m), 6.01 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=3.6Hz), 6.93 (1H, d, J=3.6Hz).

(162-2) [5-(1,3-ジオキササン-2-イル)チオフェン-2-イル]-1,3,2-ジオキサボリレート

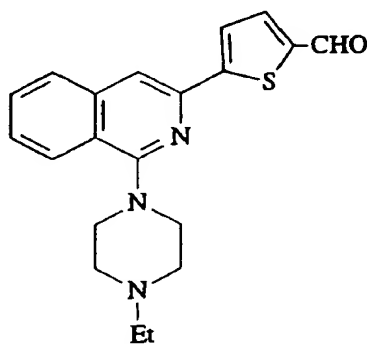




2-(5-ブロモチオフェン-2-イル)-1,3-ジオキソラン (2.351g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2.5M *n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (4ml) を加え、30分間攪拌した。トリメトキシボラン (1.3ml) を加えて30分間攪拌した後、室温で30分間攪拌した。反応混合物に、2N塩酸 (10ml) を加えて30分間攪拌後、エーテルで抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣をエーテルに溶解し、トリメチレングリコール (529mg) を加えて、室温で90分間攪拌後、減圧濃縮した。残渣をトルエンに溶解し、トリメチレングリコール (3.517g) と *p*-トルエンスルホン酸 (9mg) を加え、ディーンスターク装置を付けて3時間加熱還流した。放冷後、反応混合物を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、薄黄色油状の標題化合物 1.516g を得た。(収率 ; 60%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.40-1.46 (1H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.15-2.28 (1H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 4.13 (4H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.20-4.28 (2H, m), 5.74 (1H, s), 7.15 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

(162-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ホルミルチオフェン-4-イル)イソキノリン

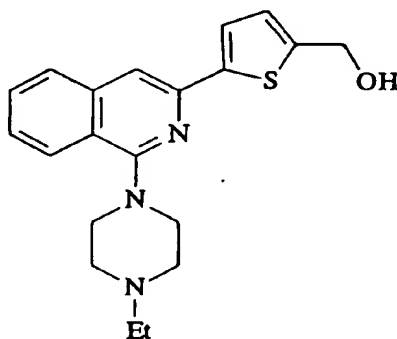


1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (480mg) を *N,N*-ジメチル

ホルムアミド (12ml) に溶解し、[5-(1,3-ジオキサン-2-イル)チオフエン-2-イル]-1,3,2-ジオキサボレート (643mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (23mg) と炭酸セシウム (977mg) を加え、窒素雰囲気下、100℃で一晩加熱撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製した後、テトラヒドロフラン (10ml) に溶解して、1N塩酸 (10ml) 加え1時間撹拌した。反応液に5N 水酸化ナトリウムを加えて塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、褐色固体の標題化合物 494mgを得た。(収率 : 93%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 2.54 (2H, q, J=7.2Hz), 2.73 (4H, t, J=4.8Hz), 3.62 (4H, t, J=4.8Hz), 7.50 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.66 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=4Hz), 7.77 (1H, d, J=4Hz), 7.79 (1H, d, J=8Hz), 8.06 (1H, d, J=8Hz), 9.92 (1H, s).

(162-4) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチオフエン-5-イル)イソキノリン・二塩酸塩



実施例 161-4と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ホルミルチオフエン-5-イル)イソキノリン (120mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 130mgを得た。(収率 : 75%)

塩酸塩 :

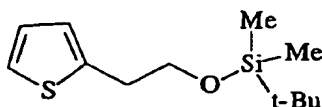
融点 ; 180℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 3.15-3.25 (2H, m), 3.29 (1H, t, J=11.2Hz), 3.32 (1H, t, J=11.2Hz), 3.45 (2H, t, J=13.4Hz), 3.59 (2H, d, J=11.2Hz), 3.93 (2H, d, J=13.4Hz), 4.63 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=3.6Hz), 7.54 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.61 (1H, d, J=3.6Hz), 7.69 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 354 (MH<sup>+</sup>).

実施例 163 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエチル)チオフェン-5-イル]イソキノリン・二塩酸塩の合成

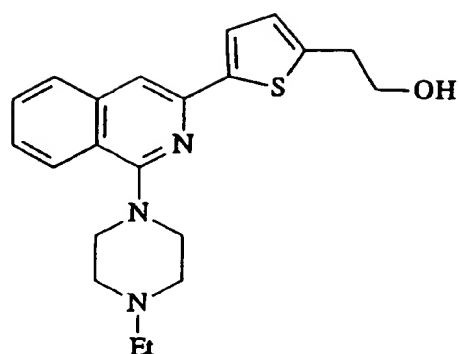
(163-1) 2-[2-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]チオフェン



2-(2-チエニル)エタノール (2.6g) を N,N-ジメチルホルムアミド (20ml) に溶解し、t-ブチルジメチルシリルクロライド (3.667g) とイミダゾール (1.634g) 加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、無色油状の標題化合物 4.87g を得た。(収率 ; 100%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.03 (6H, s), 0.89 (9H, s), 3.04 (2H, t, J=6.8Hz), 3.82 (2H, t, J=6.8Hz), 6.83 (1H, dd, J=3.6Hz, 1Hz), 6.93 (1H, dd, J=5Hz, 3.6Hz), 7.13 (1H, dd, J=5Hz, 1Hz).

(163-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエチル)チオフェン-5-イル]イソキノリン・二塩酸塩



実施例167-2と同様にして、2-[2-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]チオフエン (2.435g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (809mg) から、黄褐色結晶の標題化合物塩酸塩 722mgを得た。(収率; 64%)

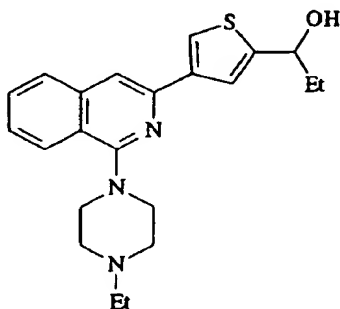
塩酸塩:

融点; 129-134℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 2.93 (2H, t, J=6.4Hz), 3.15-3.24 (2H, m), 3.28 (1H, t, J=11.6Hz), 3.31 (1H, t, J=11.6Hz), 3.45 (2H, t, J=13.2Hz), 3.59 (2H, d, J=11.6Hz), 3.63 (2H, t, J=6.4Hz), 3.91 (2H, d, J=13.2Hz), 6.90 (1H, d, J=3.6Hz), 7.52 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.58 (1H, d, J=3.6Hz), 7.68 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, d, J=8Hz), 10.75 (1H, br-s).

ESI-Mass; 368 (MH<sup>+</sup>).

実施例164 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ヒドロキシプロピル)チオフエン-4-イル]イソキノリン・塩酸塩の合成



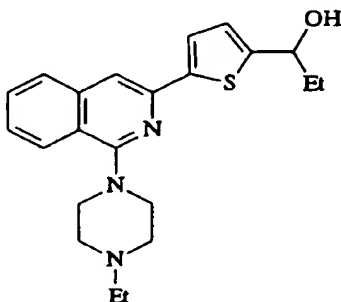
実施例260と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ホルミルチオフェン-4-イル)イソキノリン(233mg)と3Mエチルマグネシウムブロマイド(0.7ml)から、褐色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 226mgを得た。(収率 ; 73%)

塩酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.89(3H, t, J=7.4Hz), 1.22(3H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.78(2H, m), 2.97-3.07(2H, br-s), 3.18-3.32(4H, br-s), 3.47-3.72(4H, br-s), 4.72(1H, t, J=6.4Hz), 7.54(1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.58(1H, s), 7.69(1H, dd, J=8Hz, 7Hz), 7.84(1H, s), 7.88(1H, d, J=8Hz), 7.98(1H, s), 8.05(1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 382 (MH<sup>+</sup>).

実施例 1 6 5 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ヒドロキシプロピル)チオフェン-5-イル]イソキノリン・塩酸塩の合成



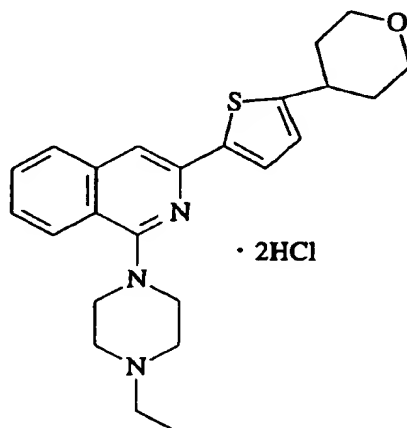
実施例260と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ホルミルチオフェン-5-イル)イソキノリン(181mg)と3Mエチルマグネシウムブロマイド(0.7ml)から、褐色アモルファス標題化合物塩酸塩 197mgを得た。(収率 ; 79%)

塩酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.88(3H, t, J=7.4Hz), 1.19(3H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.74(2H, m), 2.90-3.02(2H, br-s), 3.10-3.27(4H, br-s), 3.45-3.62(4H, br-s), 4.68(1H, t, J=6.4Hz), 6.94(1H, d, J=3.6Hz), 7.52(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.59(1H, d, J=3.6Hz), 7.68(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.84(1H, s), 7.87(1H, d, J=8Hz), 8.03(1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass : 382 (M+).

実施例 166 3-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)チオフエン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、4-ブロモ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)チオフエン (700mg) および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (300mg) から、黄色化合物 330mgを得た(収率 ; 86%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 251-253℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.62-1.74 (m, 2H), 1.94 (br, 1H), 3.06-3.16 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 4H), 3.61 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 3.94 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 4H), 6.96 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  408 (M+H)+.

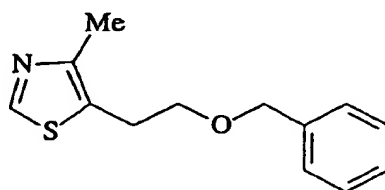
遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.83-2.05 (m, 4H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 4H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 6H), 4.06-4.09

(m, 2H), 6.83 (dd,  $J=3.6, 0.4$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H).

実施例 167 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-イル]イソキノリン・二塩酸塩の合成

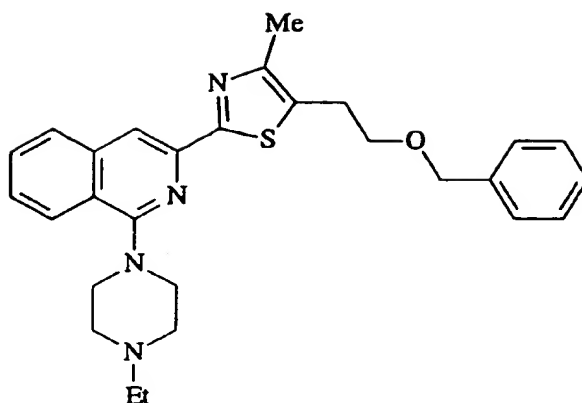
(167-1) 4-メチル-5-(2-ベンジルオキシエチル)チアゾール



2-(4-メチル-5-チアゾリル)エタノール (25.71g) をテトラヒドロフラン (200ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (7.185g) を加えて、室温で1時間撹拌した。その後再び氷冷し、ベンジルブロマイド (21.4ml) とテトラブチルアンモニウムブロマイド (665mg) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 39.05g を得た。(収率; 93%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.40 (3H, s), 3.06 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.66 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.54 (1H, s), 7.26-7.37 (5H, m), 8.57 (1H, s).

(167-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-メチル-5-(2-ベンジルオキシエチル)チアゾール-2-イル]イソキノリン

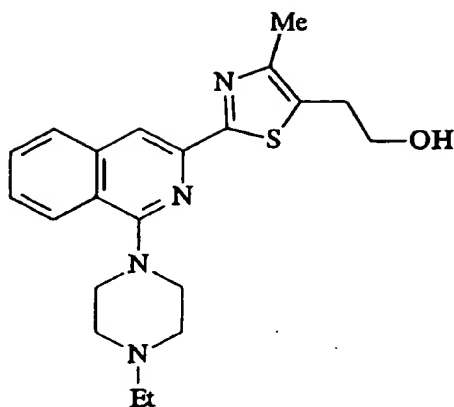


4-メチル-5-(2-ベンジルオキシエチル)チアゾール (2.333g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 2.5M n-ブチルリチウム (4ml) を加え 50 分間攪拌した。ここに塩化トリブチルスズ (2.8ml) を加えて、1 時間攪拌した後、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。残渣をキシレン (30ml) に溶解し、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (506mg) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (121mg) を加え、窒素雰囲気下、 $120^{\circ}\text{C}$  で一晩加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄後、8N水酸化ナトリウムで塩基性にして、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/アセトン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 512mg を得た。(収率 ; 69%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.44 (3H, s) , 2.54 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.74 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 3.10 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) , 3.57 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 3.57 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 3.72 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ) , 4.57 (2H, s) , 7.26-7.38 (5H, m) , 7.47 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ) , 7.58 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ) , 7.82 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ) , 8.04 (1H, s) , 8.05 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ) .

(167-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-メチル-5-(2-ヒドロキシエチル)チアゾール-2-イル]イソキノリン・二塩酸塩





1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-メチル-5-(2-ベンジルオキシエチル)チアゾール-2-イル]イソキノリン (512mg) を塩酸塩にした後、エタノール (7ml) に溶解し、水酸化パラジウム (222mg) を加え、水素雰囲気下、室温で三日間攪拌した。水酸化パラジウムを濾去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、薄黄色結晶の標題化合物塩酸塩 129mg を得た。

(収率 ; 27%)

塩酸塩 :

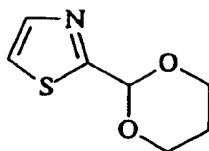
融点 ; 149-154℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 2.35 (3H, s), 2.91 (2H, t, J=6.4Hz), 3.15-3.24 (2H, m), 3.30 (1H, t, J=11.6Hz), 3.33 (1H, t, J=11.6Hz), 3.47 (2H, t, J=13.2Hz), 3.60 (2H, d, J=11.6Hz), 3.60 (2H, t, J=6.4Hz), 3.93 (2H, d, J=13.2Hz), 7.62 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.74 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 8.06 (1H, d, J=8Hz), 8.10 (1H, d, J=8Hz), 8.14 (1H, s), 10.92 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 383 (MH<sup>+</sup>).

実施例 168 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-5-イル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

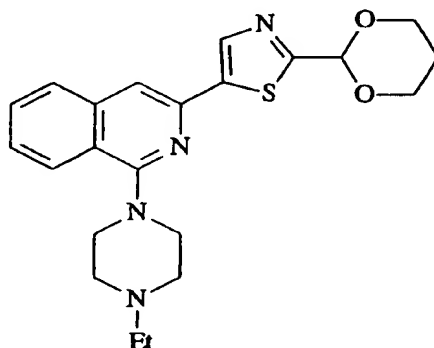
(168-1) 2-(1,3-ジオキサン-2-イル)チアゾール



2-チアゾールカルボキシアリデヒド (1g) をトルエン (50ml) に溶解し、トリメチレングリコール (3.36g) と *p*-トルエンスルホン酸 (17mg) を加え、ディーンスターク装置を付けて4時間加熱還流した。放冷後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、褐色固体の標題化合物 1.104gを得た。(収率 ; 73%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.45-1.53 (1H, m), 2.20-2.34 (1H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 4.26-4.34 (2H, m), 5.91 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=3.2Hz), 8.01 (1H, d, J=3.2Hz).

(168-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1,3-ジオキサン-2-イル)チアゾール-5-イル]イソキノリン

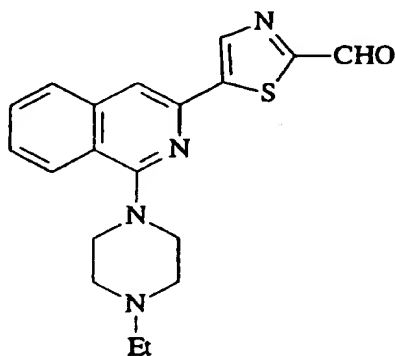


実施例167-2と同様にして、2-(1,3-ジオキサン-2-イル)チアゾール (1.104g) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (538mg) から、黄色油状の標題化合物 231mgを得た。(収率 ; 35%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.47-1.53 (1H, m), 2.50-2.56 (1H, m), 2.54 (2H, q, J=7.2Hz), 2.72 (4H, t, J=4.8Hz), 3.57 (4H, t, J=4.8Hz), 4.02-4.10 (2H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 5.80 (2H, s), 7.46 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.57 (1H,

s), 7.59 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.74 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.25 (1H, s).

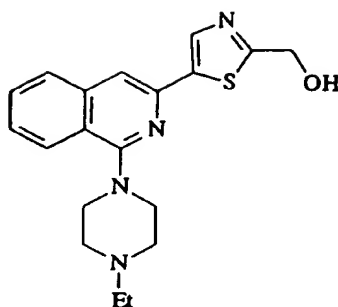
(168-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ホルミルチアゾール-5-イル)イソキノリン



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1,3-ジオキササン-2-イル)チアゾール-5-イル]イソキノリン (205mg) をテトラヒドロフラン (4ml) に溶解し、1N塩酸 (3ml) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に8N水酸化ナトリウムを加えて塩基性とし、酢酸エチル抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、無色油状の標題化合物 155mgを得た。(収率; 80%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (3H, t, J=7.2Hz), 2.55 (2H, q, J=7.2Hz), 2.74 (4H, t, J=4.8Hz), 3.60 (4H, t, J=4.8Hz), 7.53 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.69 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8Hz), 8.06 (1H, d, J=8Hz), 8.56 (1H, s), 9.99 (1H, s).

(168-4) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-5-イル)イソキノリン・二塩酸塩



実施例161と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ホルミルチアゾール-5-イル)イソキノリン (205mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 79mgを得た。(収率 ; 82%)

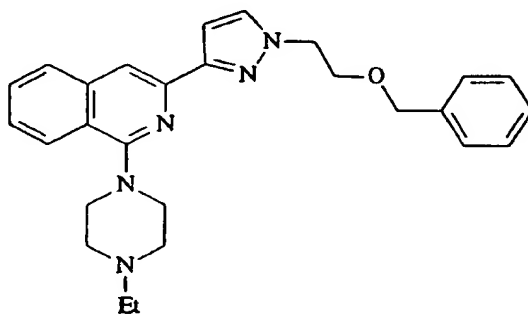
塩酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.15-3.23 (2H, m) , 3.28 (1H, t,  $J=11.6\text{Hz}$ ) , 3.31 (1H, t,  $J=11.6\text{Hz}$ ) , 3.49 (2H, t,  $J=13.2\text{Hz}$ ) , 3.58 (2H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ) , 3.94 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ) , 4.73 (2H, s) , 7.58 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.73 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.98 (1H, s) , 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.35 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ) , 11.00 (1H, br-s) .

ESI-Mass ; 355 (MH $^+$ ) .

実施例 169 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-3-イル]イソキノリン・二塩酸塩の合成

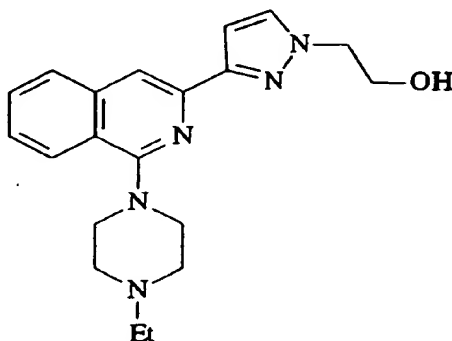
(169-1) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-(2-ベンジルオキシエチル)ピラゾール-3-イル]イソキノリン



実施例167-2と同様にして、特願平9-984331号の製造例42に記載された1-(2-ベンジルオキシエチル)-3-ブロモピラゾール(1.144g)と、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン(320mg)から、黄色油状の標題化合物 386mgを得た。  
(収率：87%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.55 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.74 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.53 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.38 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, s), 7.24-7.36 (5H, m), 7.38 (1H, s), 7.40 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.55 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.70 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, s), 8.08 (1H, s).

(169-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾール-3-イル]イソキノリン・二塩酸塩



実施例167と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-(2-ベンジルオキシエチル)ピラゾール-3-イル]イソキノリン(386mg)から、薄黄色結晶の標題化合物塩酸塩 340mgを得た。(収率：92%)

塩酸塩：

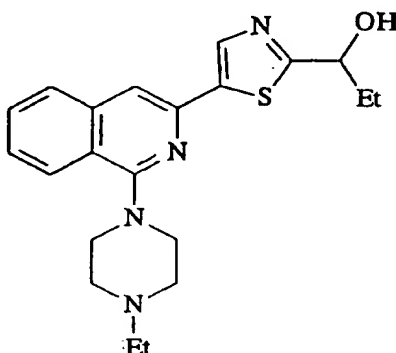
融点：134-140℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.31 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.14-3.25 (2H, m), 3.29 (1H, t,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 3.32 (1H, t,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 3.49 (2H, t,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 3.76 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.91 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,

$J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.04 (1H, s), 8.26 (1H, s).

ESI-Mass ; 352 (MH<sup>+</sup>).

実施例 170 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[(1-ヒドロキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ホルミルチアゾール-5-イル)イソキノリン (205mg) をテトラヒドロフラン (2ml) に溶解し、氷冷下、1Mエチルマグネシウムブロマイド/テトラヒドロフラン溶液 (0.26ml) を加えて一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、エーテルを加えて固化させ、褐色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 20mgを得た。(収率 ; 23%)

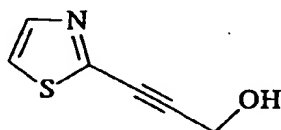
塩酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 0.91 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.68-1.92 (2H, m), 3.15-3.23 (2H, m), 3.28 (1H, t,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.31 (1H, t,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.48 (2H, t,  $J=13.6\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 3.94 (2H, d,  $J=13.6\text{Hz}$ ), 4.71-4.75 (1H, m), 7.58 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 10.95 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 383 (MH<sup>+</sup>).

実施例 171 1- (1-エチルピペラジン-4-イル)-3- [2- (3-ヒドロキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

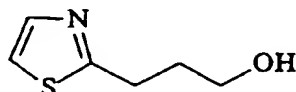
(171-1) 2- (2-ヒドロキシ-1-プロピニル)チアゾール



実施例 139-1と同様にして、2-ブロモチアゾール (13.547g) とプロパルギルアルコール (5ml) から、褐色油状の標題化合物 8.596gを得た。(収率 ; 75%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 4.55 (2H, s), 7.36 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ).

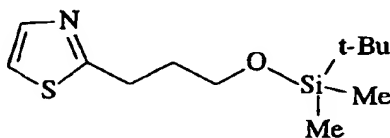
(171-2) 2- (3-ヒドロキシプロピル)チアゾール



実施例 139-2と同様にして、2- (3-ヒドロキシ-1-プロピニル)チアゾール (8.594g) から、黄色油状の標題化合物 2.173gを得た。(収率 ; 24%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.02-2.09 (2H, m), 3.18 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.44 (1H, br-s), 3.74 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ).

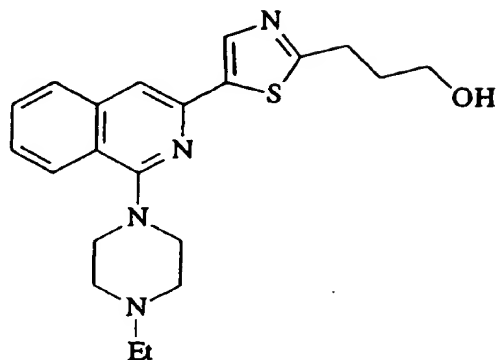
(171-3) 2- [3- (1-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]チアゾール



実施例 163-1と同様にして、2- (3-ヒドロキシプロピル)チアゾール (2.173g) から、無色油状の標題化合物 3.792gを得た。(収率 ; 98%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.05 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.99-2.06 (2H, m), 3.11 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ).

(171-4) 1- (1-エチルピペラジン-4-イル)-3- [2- (3-ヒドロキシプロピル)チアゾール

ール-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩

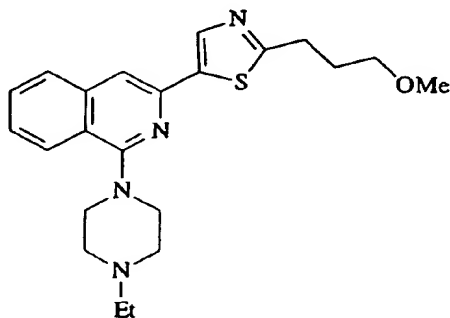
実施例167-2と同様にして、2-[3-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]チアゾール (3.792g) と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (631 mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 221mgを得た。(収率 ; 25%)

シュウ酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 1.84-1.93 (2H, m) , 3.02 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 3.10 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.28-3.38 (4H, m) , 3.48 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 3.54-3.70 (4H, m) , 7.58 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}$ ) , 7.90 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.94 (1H, s) , 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.29 (1H, s) .

ESI-Mass ; 383 (MH $^+$ ) .

実施例172 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-メトキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成





1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-(3-ヒドロキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン (95mg) をテトラヒドロフラン (1ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (10mg) を加え、室温で40分間撹拌した。反応液を再び氷冷し、ヨウ化メチル (17ml) を加えて室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、続いて常法によりシュウ酸塩として、無色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 12mg を得た。(収率; 10%)

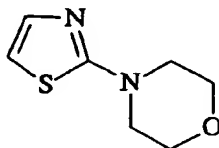
シュウ酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 1.93-2.00 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=7.6Hz), 3.07 (2H, q, J=7.2Hz), 3.24 (3H, s), 3.25-3.36 (4H, br-s), 3.39 (2H, t, J=6.4Hz), 7.58 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.73 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.91 (1H, d, J=8Hz), 7.94 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8Hz), 8.30 (1H, s).

ESI-Mass: 397 (MH<sup>+</sup>).

実施例 173 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-(4-モルホリニル)-5-チアゾリル]イソキノリン・二塩酸塩の合成

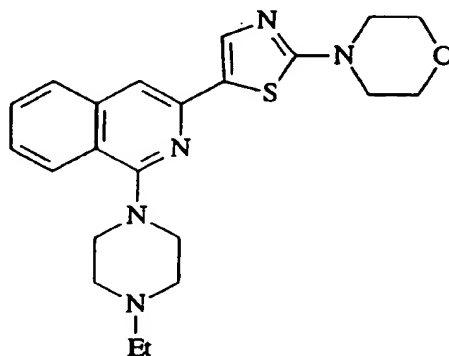
(173-1) 2-(4-モルホリニル)チアゾール



2-ブロモチアゾール (4.592g) をモルホリン (24ml) に加え、100℃で4時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、薄黄色油状の標題化合物 4.531g を得た。(収率; 95%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.47 (4H, t, J=4.8Hz), 3.83 (4H, t, J=4.8Hz), 3.61 (2H, d, J=3.8Hz), 7.22 (2H, d, J=3.8Hz).

(173-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(4-モルホリニル)-5-チアゾリル]  
イソキノリン・塩酸塩



実施例167-2と同様にして、2-(4-モルホリニル)チアゾール(1.702g)と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン(543mg)から、無色結晶の標題化合物塩酸塩(エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶)728mgを得た。(収率; 97%)

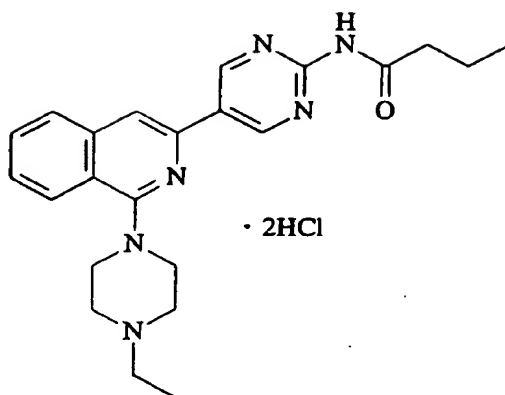
塩酸塩

融点; 265℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm) 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 3.18(1H, q, J=7.2Hz), 3.20(1H, q, J=7.2Hz), 3.28(1H, t, J=11.2Hz), 3.31(1H, t, J=11.2Hz), 3.46(2H, t, J=13.2Hz), 3.56(4H, t, J=4.8Hz), 3.57(2H, d, J=11.2Hz), 3.75(4H, t, J=4.8Hz), 3.89(2H, d, J=13.2Hz), 7.55(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.71(1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.84(1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 7.89(1H, s), 8.04(1H, s), 8.05(1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 11.40(1H, br-s).

ESI-Mass; 410(MH<sup>+</sup>).

実施例174 3-(2-プロピルカルボニルアミノピリミジン-5-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、5-ブロモ-2-プロピルカルボニル  
アミノピリミジン (2.73g) および 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル) イソキノ  
リン (363mg) から、標題化合物の遊離体 60mg を得た (収率 ; 13%)。これを常法に  
より塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点； 216-219℃

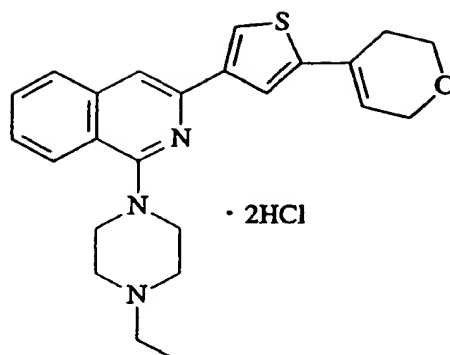
MS (FAB)  $m/z$  405 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.06 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.17 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.7  
7-1.86 (m, 2H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.74 (br, 6H), 3.60 (br, 4H), 7.51 (d, J=8.0, 1.2  
Hz, 1H), 7.63 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.  
0Hz, 1H), 9.32 (s, 2H).

実施例 175 3-[2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-4-イル]-1-

(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、4-ブロモ-2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン(650mg)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(300mg)から、黄色化合物 310mgを得た(収率; 82%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点; 190-193℃

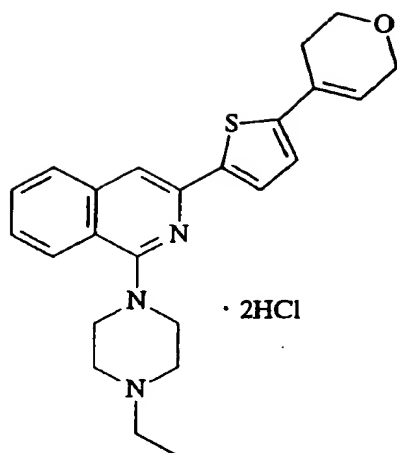
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.28(m, 2H), 3.30-3.38(m, 2H), 3.45-3.52(m, 2H), 3.59-3.63(m, 2H), 3.83-3.87(m, 2H), 3.96-4.02(m, 4H), 4.23(d, J=2.8Hz, 2H), 6.23(s, 1H), 7.59(t, J=8.0Hz, 1H), 7.74(t, J=8.0Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.91(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H).

MS(FAB) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 2.25(q, J=7.2Hz, 2H), 2.61-2.63(m, 2H), 2.75(br, 4H), 3.56(br, 4H), 3.94-3.97(m, 2H), 4.32-4.34(m, 2H), 6.17(br, 1H), 7.44(t, J=8.4Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.57(t, J=8.4Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.75(d, J=8.4Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 8.05(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例176 3-[2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例16)-2、次いで実施例20と同様にして、5-ブromo-2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン(632mg)および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(300mg)から、黄色化合物 120mgを得た(収率; 32%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点; 256-258℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 3.23(br, 2H), 3.33(br, 4H), 3.48(br, 2H), 3.61(br, 2H), 3.83(t, J=6.4Hz, 2H), 3.96(d, J=13.2Hz, 2H), 4.23(br, 2H), 6.25(br, 1H), 7.16(d, J=3.6Hz, 1H), 7.57(t, J=8.0Hz, 1H), 7.71(d, J=3.6Hz, 1H), 7.73(t, J=8.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 8.08(d, J=8.0Hz, 1H).

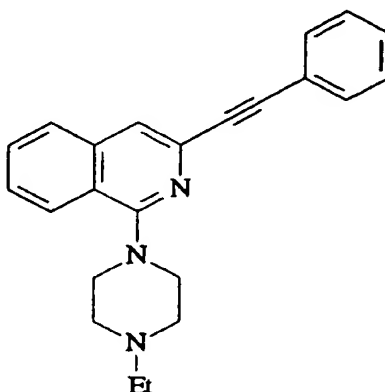
MS(FAB) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 2.52-2.57(m, 2H), 2.54(q, J=7.2Hz, 2H), 2.74(br, 4H), 3.57(br, 4H), 3.94(t, J=5.6Hz, 2H), 4.40(q, J=2.8Hz, 2H), 6.21(br, 1H), 6.99(d, J=3.6Hz, 1H), 7.42(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.53(d, J=3.6Hz, 1H), 7.56(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.72(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03

(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 177 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(フェニルエチニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (357mg) をトリエチルアミン (6ml) に溶解し、フェニルアセチレン (132ml)、ヨウ化銅 (4mg) およびビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (14mg) を加え、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した後、50℃で6時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 270mg を得た。(収率 ; 58%)

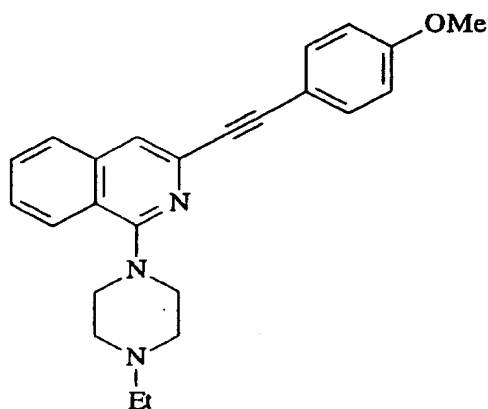
塩酸塩 :

融点 ; 133-136℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 3.19 (1H, q, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.29 (1H, t, J=11.2Hz), 3.32 (1H, t, J=11.2Hz), 3.49 (2H, t, J=13.6Hz), 3.57 (2H, d, J=11.2Hz), 3.85 (2H, d, J=13.6Hz), 7.42-7.47 (3H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.66 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.77 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.83 (1H, s), 7.95 (1H, d, J=8Hz), 8.12 (1H, d, J=8Hz), 11.35 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 342 (MH<sup>+</sup>).

実施例 178 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)エチニルイソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 177と同様にして、4-メトキシフェニルアセチレン (185mg) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (370mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 437mgを得た。(収率 ; 77%)

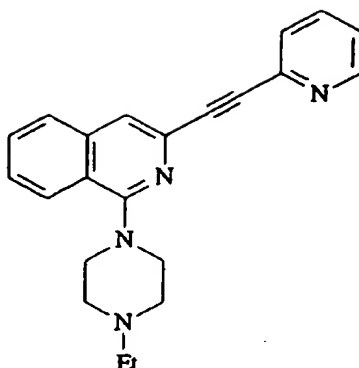
塩酸塩:

融点 ; 230℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.22 (1H, q, J=7.2Hz), 3.29 (1H, t, J=11.6Hz), 3.32 (1H, t, J=11.6Hz), 3.42 (2H, t, J=12.8Hz), 3.58 (2H, d, J=11.6Hz), 3.80 (3H, s), 3.86 (2H, d, J=12.8Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (2H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.76 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.78 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 372 (MH<sup>+</sup>).

実施例 179 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ピリジル)エチニルイソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例177と同様にして、2-エチニルピリジン (157mg) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (425mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物 シュウ酸塩 437mgを得た。(収率；77%)

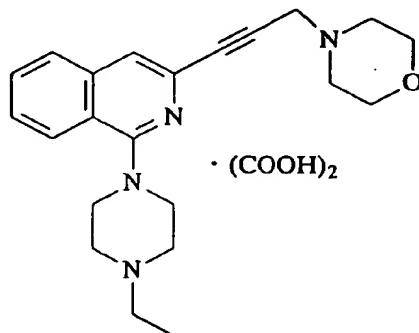
塩酸塩：

融点； 148-154℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.23 (3H, t, J=7.2Hz) , 3.10 (2H, q, J=7.2Hz) , 3.27-3.38 (4H, br-s) , 3.50-3.66 (4H, br-s) , 7.44 (1H, ddd, J=7.8Hz, 4.8Hz, 1.2Hz) , 7.68 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz) , 7.70 (1H, ddd, J=7.8Hz, 1.2Hz, 0.8Hz) , 7.78 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz) , 7.7 (1H, ddd, J=7.8Hz, 7.8H, 1.6Hz) , 7.96 (1H, d, J=8Hz) , 8.10 (1H, d, J=8Hz) , 8.63 (1H, ddd, J=4.8Hz, 1.6Hz, 0.8Hz) .

ESI-Mass ; 343 (MH<sup>+</sup>) .

実施例180 3-[3-(4-モルホリニル)-1-プロピニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成





実施例177と同様にして、4-プロパルギルモルホリン(819mg)および3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(552mg)から、標題化合物の遊離体485mgを得た(収率:77%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点: 231-233℃

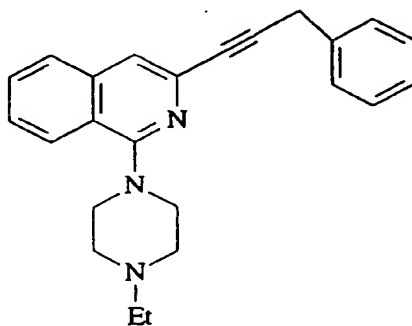
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 2.66(t, J=4.8Hz, 2H), 3.23(q, J=7.2Hz, 2H), 3.46(br, 6H), 3.66-3.69(m, 8H), 7.66(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.77(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.94(d, J=8.0Hz, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz, 1H).

MS(FAB) m/z 365 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.15-1.18(m, 3H), 2.57(br, 2H), 2.69(t, J=4.8Hz, 4H), 2.74(br, 4H), 3.51(t, J=4.8Hz, 4H), 3.59(s, 2H), 3.79(t, J=4.8Hz, 4H), 7.45(s, 1H), 7.49(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.60(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.68(d, J=8.0Hz, 1H), 8.03(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例181 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(3-フェニル-1-プロピニル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例177と同様にして、3-フェニル-1-プロピン(268mg)と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン(493mg)から、褐色結晶の標題化合物シュウ

酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 468mgを得た。(収率 ; 73%)

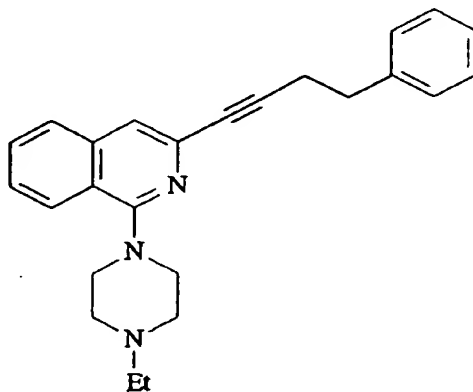
シュウ酸塩:

融点 ; 180-183℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 3.09 (2H, q, J=7.2Hz), 3.26-3.36 (4H, m), 3.46-3.58 (4H, m), 3.94 (2H, s), 7.23-7.29 (1H, m), 7.33-7.44 (4H, m), 7.62 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.67 (1H, s), 7.73 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.88 (1H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 356 (MH<sup>+</sup>).

実施例 182 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-フェニル-1-ブチニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例177と同様にして、4-フェニル-1-ブチン (302mg) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (474mg) から、褐色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 468mgを得た。(収率 ; 73%)

塩酸塩:

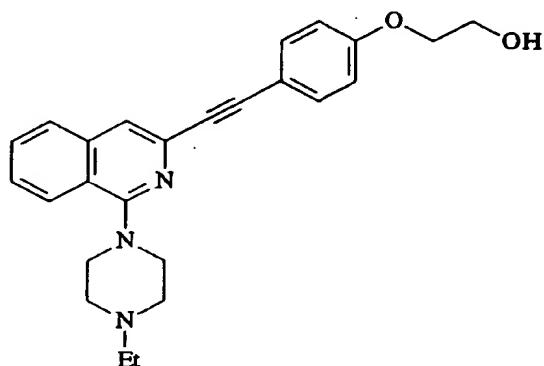
融点 ; 120-128℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 2.75 (3H, t, J=7.4Hz), 2.88 (2H, t, J=7.4Hz), 3.18 (1H, q, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.26 (1H, t, J=11.6Hz), 3.29 (1H, t, J=11.6Hz), 3.40 (2H, t, J=13.2Hz), 3.56 (2H, d, J=11.6Hz), 3.81 (2H, d,

$J=13.2\text{Hz}$ ), 7.19-7.23 (1H, m), 7.28-7.34 (4H, m), 7.56 (1H, s), 7.61 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7 Hz, 1.2Hz), 7.72 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.00 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 370 (MH<sup>+</sup>).

実施例 183 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルエチニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



4-ヨードフェノール (11.041g) を N,N-ジメチルホルムアミド (100ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (2.2g) を加えて室温で30分間攪拌した。その後、再び氷冷し、(2-ブロモエトキシ)-1-ブチルジメチルシラン (13.158g) を加え、室温で2時間攪拌した後、80℃でさらに2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣と (トリメチルシリル) アセチレン (6g) を、実施例139-1と同様に処理した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解し、5N塩酸 (25ml) を加えて30分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。残渣をメタノール (15ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム (5ml) を加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。次いで実施例177と同様に処理し、得られた生成物と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (419mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロ

ビルエーテルから再結晶) 328mgを得た。(収率 ; 54%)

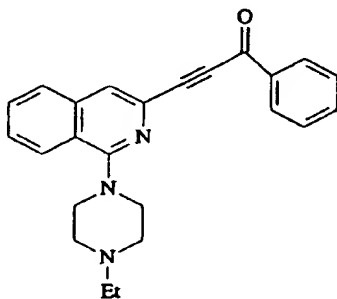
塩酸塩

融点 ; 205-208℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 3.19 (1H, q, J=7.2Hz), 3.21 (1H, q, J=7.2Hz), 3.29 (1H, t, J=10.8Hz), 3.32 (1H, t, J=10.8Hz), 3.45 (2H, t, J=13.6Hz), 3.58 (2H, d, J=10.8Hz), 3.71 (2H, t, J=4.8Hz), 3.85 (2H, d, J=13.6Hz), 4.03 (2H, t, J=4.8Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.76 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.78 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 11.02 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 402 (MH<sup>+</sup>).

実施例 184 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ベンゾイルエチニルイソキノリン・シュウ酸塩の合成



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(3-ヒドロキシ-3-フェニル-1-プロピニル)イソキノリン (400mg) をクロロホルム (30ml) に溶解し、二酸化マンガン (4.038g) を加え、室温で1時間攪拌した。二酸化マンガンを濾去後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/アセトン系) で精製した。これを常法によりシュウ酸塩とし、再結晶 (エタノールから再結晶) し、褐色結晶の標題化合物シュウ酸塩 358mgを得た。(収率 ; 73%)

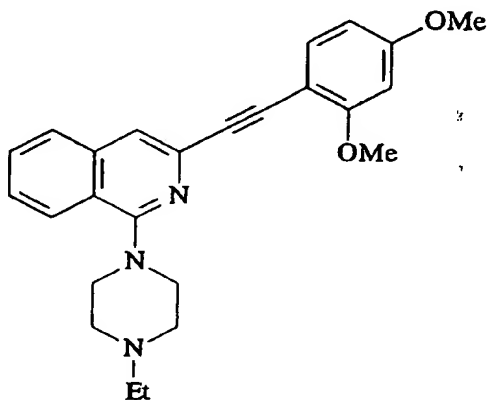
シュウ酸塩 :

融点 ; 161-163℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.07 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.25-3.35 (4H, m) , 3.54-3.68 (4H, m) , 7.63-7.68 (2H, m) , 7.74-7.87 (3H, m) , 8.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.16 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.19-8.22 (3H, m) .

ESI-Mass ; 370 (MH $^+$ ) .

実施例 185 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2,4-ジメトキシフェニルエチニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



1-ブロモ-2,4-ジメトキシベンゼン (2.18g) をトリエチルアミン (20ml) に溶解し、(トリメチルシリル)アセチレン (1.092g) 、ヨウ化銅 (38mg) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (140mg) を加え、窒素雰囲気下、50℃で一晩攪拌した。反応混合物から不溶物を濾去し、減圧濃縮した。残渣をメタノール (50ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム (20ml) を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 、減圧濃縮した。次いで残渣をトリエチルアミン (15ml) に溶解し、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (415mg) とヨウ化銅 (5mg) および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (18mg) を加え、窒素雰囲気下、50℃で一晩攪拌した。反応混合物から不溶物を濾去し、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、2N塩酸で抽出した。水層を8N水酸化ナトリウムで塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 、減圧濃縮し、(NH)シリカゲルカラムクロマト

グラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、再結晶 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) し、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 161mg を得た。 (収率 : 31%)

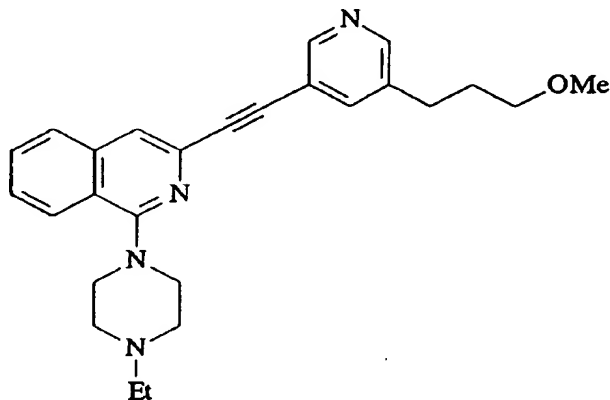
塩酸塩 :

融点 : 123-129℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.20 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.22 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.29 (1H, t,  $J=10.8\text{Hz}$ ) , 3.32 (1H, t,  $J=10.8\text{Hz}$ ) , 3.42 (2H, t,  $J=12.8\text{Hz}$ ) , 3.58 (2H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ) , 3.81 (3H, s) , 3.82 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ) , 3.86 (3H, s) , 6.58 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2.4Hz) , 7.45 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 7.63 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz) , 7.73 (1H, s) , 7.75 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz) , 7.93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.10 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 10.90 (1H, br-s) .

ESI-Mass ; 420 (MH $^+$ ) .

実施例 186 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(3-メトキシプロピル)-5-ピリジル]エチニルイソキノリンの合成



実施例 185 と同様にして、5-ブロモ-3-(3-メトキシプロピル)ピリジン (470mg) と (トリメチルシリル)アセチレン (390mg) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (345mg) から、薄黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 361mg を得た。 (収率 : 50%)

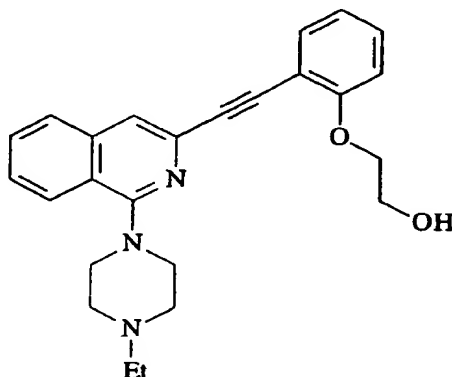
塩酸塩：

融点： 135-140℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 1.84-1.92 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=7.8Hz), 3.18 (1H, q, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.22 (3H, s), 3.29 (1H, t, J=11.6Hz), 3.32 (1H, t, J=11.6Hz), 3.33 (2H, t, J=6.2Hz), 3.51 (2H, t, J=13.2Hz), 3.57 (2H, d, J=11.6Hz), 3.84 (2H, d, J=13.2Hz), 7.71 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.80 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.15 (1H, d, J=8Hz), 8.47 (1H, t, J=2Hz), 8.73 (1H, d, J=2Hz), 8.97 (1H, d, J=2Hz), 11.60 (1H, br-s).

ESI-Mass : 415 (MH<sup>+</sup>).

実施例 187 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチニルイソキノリン・シュウ酸塩の合成



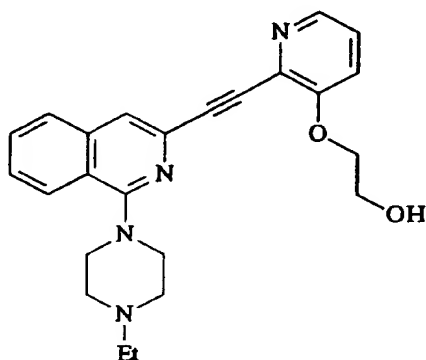
実施例 185 と同様にして、2-ヨードフェノール (1.089g)、(2-ブロモエトキシ)-*tert*-ブチルジメチルシラン (1.302g)、(トリメチルシリル)アセチレン (579mg) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (408mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 330mg を得た。(収率 ; 54%)

シュウ酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 3.11 (2H, q, J=7.2Hz), 3.30-3.38 (4H, m), 3.33-3.48 (1H, m), 3.50-3.66 (4H, m), 3.78 (2H, t, J=5.2Hz), 4.12 (2H,

(t, J=5.2Hz), 6.98 (1H, ddd, J=7.6Hz, 7.6Hz, 1.6Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz),  
7.75 (1H, s), 7.76 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz).  
ESI-Mass; 402 (MH+).

実施例 188 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-  
2-ピリジル]エチニルイソキノリンの合成



実施例 185と同様にして、2-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン (2.095g)、(2-ブロモ  
エトキシ)-1-ブチルジメチルシラン (3.425g)、(トリメチルシリル)アセチレン (6  
13mg)と1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (410mg)から、黄色  
結晶の標題化合物塩酸塩 261mgを得た。(収率; 38%)

塩酸塩:

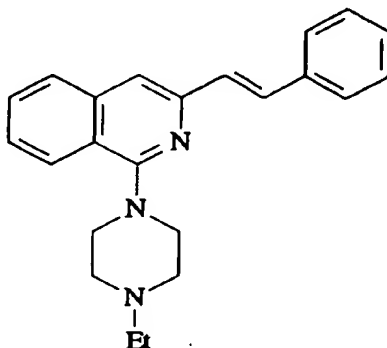
融点; 153-159℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 3.18 (1H, q, J=7.2Hz), 3.  
20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.29 (1H, t, J=10.2Hz), 3.32 (1H, t, J=10.2Hz), 3.51 (2H, t, J=13.  
2Hz), 3.58 (2H, d, J=10.2Hz), 3.80 (1H, t, J=5Hz), 3.90 (2H, d, J=13.2Hz), 4.23 (1H, t,  
J=5Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, d, J  
=8Hz), 8.26 (1H, dd, J=4.6Hz, 1.6Hz), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, d, J=8  
Hz), 8.26 (1H, dd, J=4.6Hz, 1.6Hz), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, d, J=8  
Hz), 8.26 (1H, dd, J=4.6Hz, 1.6Hz), 11.55 (1H, br-s).

ESI-Mass; 403 (MH+).



実施例 1 8 9 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-フェニルエテニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (702mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (15ml) に溶解し、スチレン (369mg) と酢酸パラジウム (II) (49mg) とトリ-o-トリルホスフィン (134mg) およびトリエチルアミン (5ml) を加え、窒素雰囲気下、100℃で一晩攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、薄褐色結晶の標題化合物塩酸塩 412mg を得た。(収率 ; 45%)

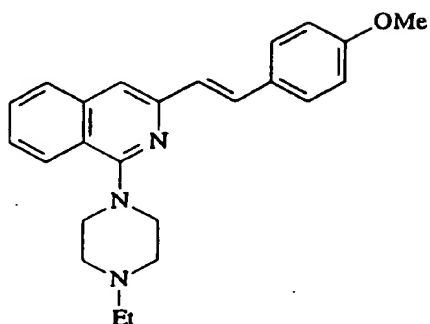
塩酸塩:

融点 ; 222-225℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 3.21 (1H, q, J=7.2Hz), 3.23 (1H, q, J=7.2Hz), 3.33 (1H, t, J=11.2Hz), 3.55 (1H, t, J=11.2Hz), 3.49 (2H, t, J=13.6Hz), 3.60 (2H, d, J=11.2Hz), 3.96 (2H, d, J=13.6Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=15.6Hz), 7.40 (2H, t, J=7.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.57 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.65 (2H, d, J=7.6Hz), 7.68 (1H, d, J=15.6Hz), 7.70 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.89 (1H, d, J=8Hz), 10.59 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 344 (MH<sup>+</sup>).

実施例 1 9 0 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-(4-メトキシフェ

ニル)エテニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成

実施例189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (595mg) と 4-メトキシスチレン (382mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 450 mgを得た。(収率 ; 53%)

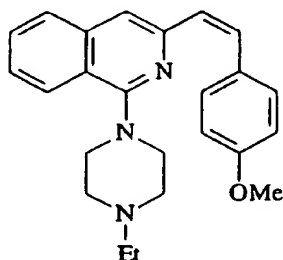
塩酸塩 :

融点 ; 227℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.22 (1H, q, J=7.2Hz), 3.31 (1H, t, J=11.6Hz), 3.34 (1H, t, J=11.6Hz), 3.60 (2H, d, J=11.6Hz), 3.78 (3H, s), 3.95 (2H, d, J=13.6Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.20 (1H, d, J=15.6Hz), 7.45 (1H, s), 7.54 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.59 (2H, d, J=8.8Hz), 7.63 (1H, d, J=15.6Hz), 7.69 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.86 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 8.06 (1H, d, J=8Hz, 1.2Hz), 11.05 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 374 (MH<sup>+</sup>).

実施例 191 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[(シス-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



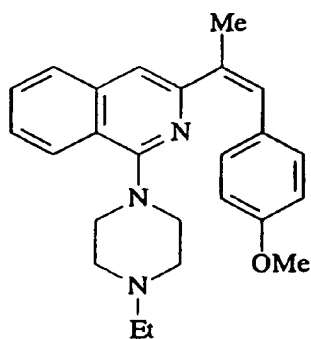
1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニルエチニル)イソキノリン (226mg) をエタノール (10ml) に溶解し、リンドラー触媒 (45mg) を加え、水素雰囲気下、室温で25分間攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮し、酢酸エチルと1N水酸化ナトリウムに分配した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、(NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。これを常法によりシュウ酸塩とし、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 137mg を得た。(収率 ; 49%)

シュウ酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.02 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.83 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.94-3.04 (4H, m), 3.14-3.28 (4H, m), 3.58 (3H, s), 6.40 (1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 6.48 (1H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 7.39 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 374 (MH<sup>+</sup>).

実施例 192 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(シス-1-メチル-2-フェニルエチニル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



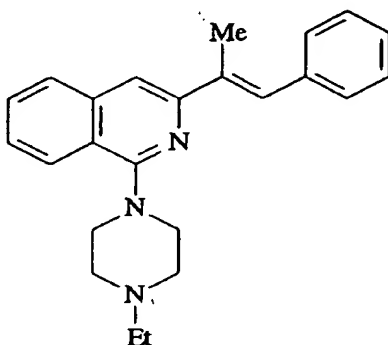
実施例 189 と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (617mg) とシス- $\beta$ -メチルスチレン (451mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 465mg を得た。(収率 ; 53%)

シュウ酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.14 (3H, t, J=7.2Hz), 2.25 (3H, s), 3.01 (2H, q, J=7.2Hz), 3.12-3.22 (4H, m), 3.30-3.44 (4H, m), 6.64 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=7.6Hz), 7.04-7.12 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.5 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.64 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 358 (MH<sup>+</sup>).

実施例 193 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-1-メチル-2-フェニルエテニル)イソキノリンの合成



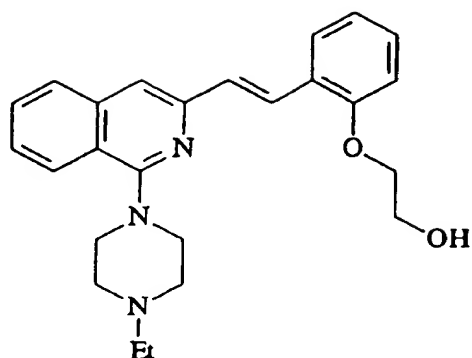
実施例 189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (607mg) と trans-β-メチルスチレン (453mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 576mgを得た。(収率 ; 68%)

シュウ酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 2.31 (3H, s), 3.12 (2H, q, J=7.2Hz), 3.30-3.40 (4H, m), 3.54-3.70 (4H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.39-7.45 (4H, m), 7.57 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.69 (1H, s), 7.70 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 8.08 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz).

ESI-Mass ; 358 (MH<sup>+</sup>).

実施例 194 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(2-ヒドロキシエトキシフェニル)エテニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



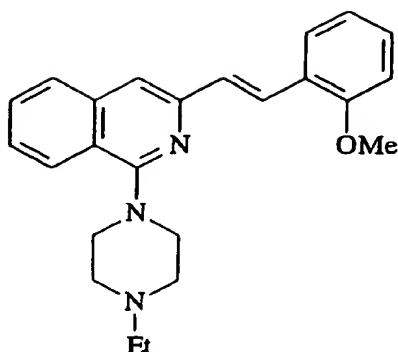
1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (700mg) と 2-ビニルフェノキシ酢酸 n-ブチルエステル (486mg) から、実施例 189 と同様に処理して得た生成物をテトラヒドロフラン (6ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (83mg) 加え、5 分間攪拌した。反応混合物に、水 (85ml)、5N 水酸化ナトリウム (85ml)、水 (255ml) を順次加え、不溶物をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し、次いでこれを常法によりシュウ酸塩とし、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 248mg を得た。(収率 ; 23%)

シュウ酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 3.13 (2H, q, J=7.2Hz), 3.30-3.42 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 3.82 (2H, t, J=5Hz), 4.08 (2H, t, J=5Hz), 6.98 (1H, dd, J=7.6Hz, 7.6Hz), 7.05 (1H, d, J=8.2Hz), 7.26 (1H, ddd, J=8.2Hz, 7.6Hz, 1.6Hz), 7.34 (1H, d, J=16Hz), 7.42 (1H, s), 7.54 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.68 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.69 (1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.87 (1H, d, J=8Hz), 8.06 (1H, d, J=16Hz), 8.06 (1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 404 (MH<sup>+</sup>).

実施例 195 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(2-メトキシフェニル)エテニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



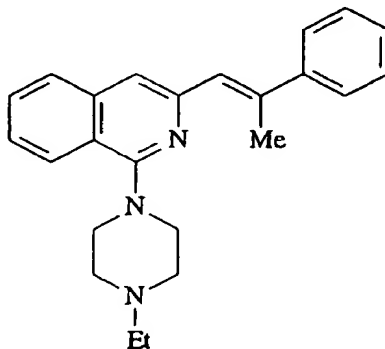
実施例189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (507mg) と2-メトキシスチレン (425mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物のシュウ酸塩 224mgを得た。(収率 ; 31%)

シュウ酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.16 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.36-3.46 (4H, m) , 3.54-3.72 (4H, m) , 3.87 (3H, s) , 6.98 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 7.06 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ) , 7.29 (1H, ddd,  $J=8.2\text{Hz}$ , 7.6Hz, 1.6Hz) , 7.30 (1H, d, 16Hz) , 7.47 (1H, s) , 7.55 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz) , 7.68 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz) , 7.69 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1.6Hz) , 7.88 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.96 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ) , 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .

FAB-Mass ; 376 (MH $^+$ ) .

実施例196 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-メチル-2-フェニルエテン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



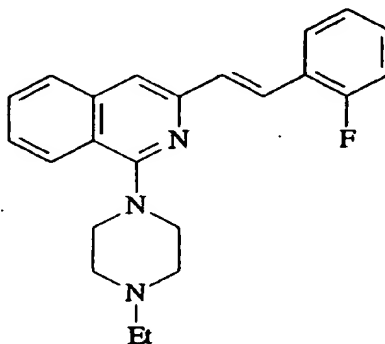
実施例189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (584mg) と  $\alpha$ -メチルスチレン (425mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物 シュウ酸塩 371mgを得た。(収率 ; 44%)

シュウ酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.68 (3H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 3.08 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.28-3.38 (4H, m), 3.50-3.64 (4H, m), 6.87 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.28-7.34 (1H, m), 7.40 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 7.54-7.62 (3H, m), 7.69 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

FAB-Mass ; 368 (MH $^+$ ).

実施例 197 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(2-フルオロフェニル)エテニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (542mg) と 2-フルオロスチレン (415mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物 シュウ酸塩 563mgを得た。(収率 ; 71%)

シュウ酸塩:

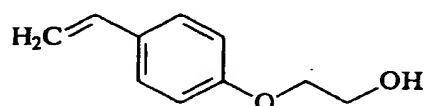
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.24 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.09 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.25-3.40 (4H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.31-7.38 (1H, m), 7.42 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.58 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.82-7.87 (1H, m), 7.90 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 8.08

(1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz).

FAB-Mass ; 362 (MH+).

実施例 1 9 8 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[(E)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)スチリル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

(198-1) 2-(4-ビニルフェノキシ)エタノール

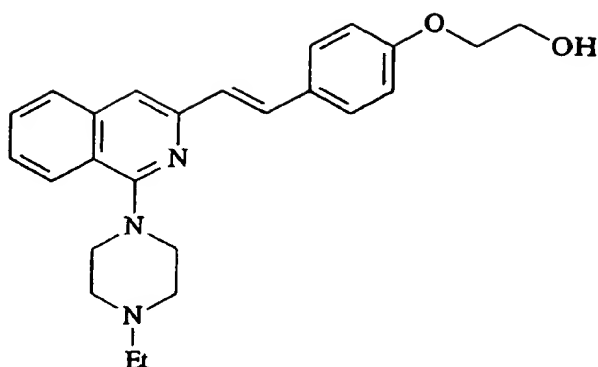


4-ヒドロキシベンズアルデヒド (3.664g) を N,N-ジメチルホルムアミド (60ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (1.44g) を加えて、室温で40分間撹拌した。ここに (2-ブロモエトキシ)-1-ブチルジメチルシラン (8.612 g) を加え、100℃で30分間撹拌した。放冷後、反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (70ml) に溶解し、氷冷下、(エチル)トリフェニルホスホニウムブロマイド (13.218g) と 60%水素化ナトリウム (1.623g) を加えて、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加えてヘキサンで抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解し、2N塩酸 (20ml) を加えて1時間撹拌した。反応液から酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、無色固体の標題化合物 3.025g を得た。(収率 ; 60%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.09 (1H, s), 3.97 (2H, t, J=4.6Hz), 4.09 (2H, t, J=4.6Hz), 5.14 (1H, dd, J=10.8Hz, 0.8Hz), 5.62 (1H, dd, J=17.6Hz, 0.8Hz), 6.68 (1H, dd, J=17.6Hz, 10.8Hz), 6.83 (1H, ddd, J=8Hz, 2.4Hz, 0.8Hz), 6.97 (1H, dd, J=2.4Hz, 1.6Hz), 7.03 (1H, ddd, J=8Hz, 1.6Hz, 0.8Hz), 7.25 (1H, t, J=8Hz).

(198-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[(E)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)スチリル]イソキノリン・シュウ酸塩





実施例 189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (580mg) と 2-(4-ビニルフェノキシ)エタノール (534mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 788mgを得た。(収率 ; 89%)

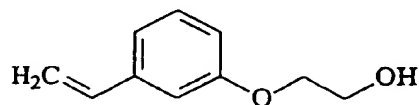
シュウ酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.13 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.30-3.42 (4H, m) , 3.54-3.72 (4H, m) , 3.71 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ) , 4.01 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ) , 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.18 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ) , 7.42 (1H, s) , 7.54 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.57 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.62 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ) , 7.68 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.85 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .

FAB-Mass ; 404 (MH $^+$ ) .

実施例 199 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エテニル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成

(199-1) 2-(3-ビニルフェノキシ)エタノール

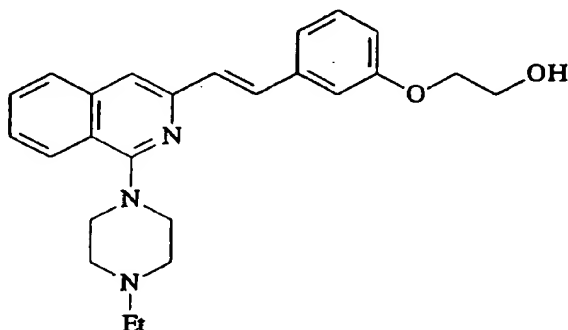


実施例 198-1と同様にして、3-ヒドロキシベンズアルデヒド (3.664g) 、 (2-ブromoエトキシ)-(1-ブチルジメチルシラン (8.612g) と (エチル)トリフェニルホスホニウムブロマイド (13.240g) から、無色油状の標題化合物 2.931gを得た。(収率 ; 6

0%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.00-2.03 (1H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.11 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 5.26 (1H, dd,  $J=10.8\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 5.74 (1H, dd,  $J=17.6\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ,  $10.8\text{Hz}$ ), 6.83 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, dd,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1.6\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ).

(199-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-トランス-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エテニル]イソキノリン・シュウ酸塩



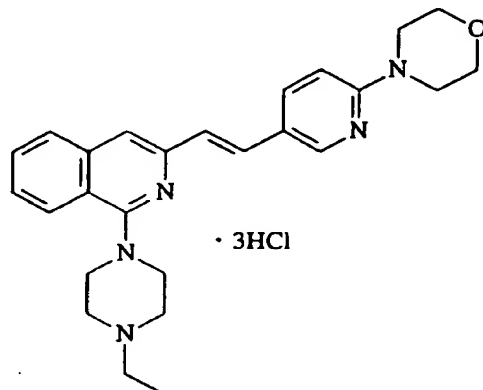
実施例189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (560mg) と 2-(3-ビニルフェノキシ)エタノール (504mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 571mgを得た。(収率; 71%)

シュウ酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.15 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.32-3.44 (4H, m), 3.52-3.74 (4H, m), 3.73 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=5\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, s), 7.56 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

FAB-Mass ; 404 (MH $^+$ ).

実施例 200 3-[1(E)-2-[2-(4-ホルホリニル)ピリジン-5-イル]エテニル]-1-(4

-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成

実施例189と同様にして、2-(4-モルホリニル)-5-ビニルピリジン(1.0g)および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(832mg)から、標題化合物の遊離体 1.06gを得た(収率; 95%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点; 190-194℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 4H), 3.78 (br, 8H), 3.99 (d, J=13.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.73 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.47 (d, J=9.6Hz, 1H).

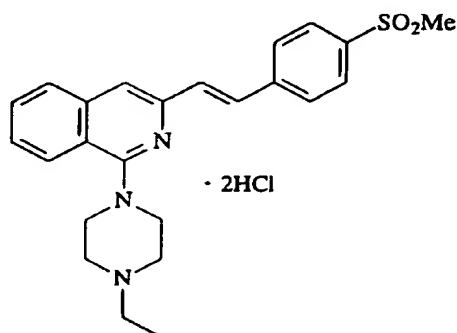
MS (FAB) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.56 (t, J=4.8Hz, 8H), 3.84 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.42 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.55 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H),

8.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 201 3-[(E)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)エテニル]-1-(4-エチル  
ピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例189と同様にして、4-メチルスルホニルビニルベンゼン (638mg) および3-  
 ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (700mg) から、標題化合物の  
 遊離体 646mgを得た (収率 ; 70%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸  
 塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 170-174℃

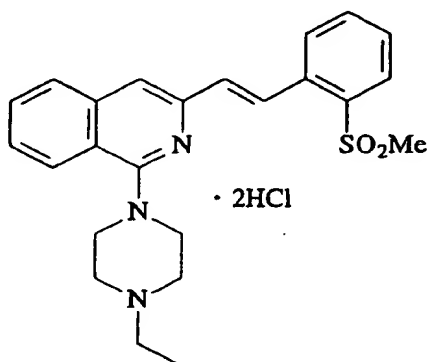
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.25  
 (s, 3H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.63 (d, J=11.6Hz, 2H), 4.01 (d, J=13.6  
 Hz, 2H), 7.59 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (t, J=8.0Hz,  
 1H), 7.77 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.94 (br, 4H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.7  
 7 (br, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.58 (br, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.30 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.48 (ddd,  
 J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75  
 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.81 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 202 3-[(E)-2-(2-メチルスルホニルフェニル)エテニル]-1-(4-エチル  
ピペラジン-1-イル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例189と同様にして、2-メチルスルホニルビニルベンゼン (500mg) および3-  
プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (549mg) から、標題化合物の  
遊離体 599mgを得た (収率 ; 84%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸  
塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点； 146-149℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.30  
(s, 3H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.58-3.67 (m, 4H), 4.02-4.07 (m, 2H), 7.50 (d, J=15.6Hz, 1  
H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz,  
1H), 7.75 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.79 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.  
0; 1.2Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.66 (d, J=15.6Hz, 1H).

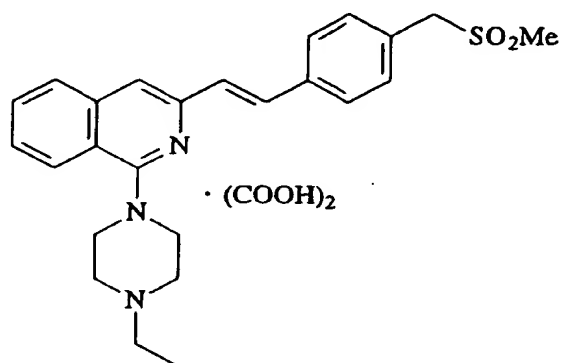
MS (FAB) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.5  
6 (br, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.63 (br, 4H), 7.19 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.43-7.57  
(m, 2H), 7.60 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.74 (d,  
J=8.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0, 1.2Hz, 1H),

8.74 (d, J=15.6Hz, 1H).

実施例 203 3-[(E)-2-(4-メチルスルホニルメチルフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、4-メチルスルホニルメチルスチレン(432mg)および3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(470mg)から、標題化合物の遊離体 496mgを得た(収率;78%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点: 245-247℃

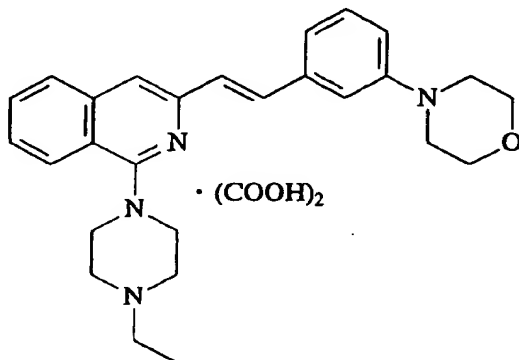
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm) 1.28(t, J=7.2Hz, 3H), 2.93(s, 3H), 3.18(q, J=7.2Hz, 2H), 3.42(br, 4H), 3.67(br, 4H), 4.52(s, 2H), 7.40(d, J=15.6Hz, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52(s, 1H), 7.59(t, J=8.0Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 2H), 7.71(d, J=15.6Hz, 1H), 7.72(t, J=8.0Hz, 1H), 7.91(d, J=8.0Hz, 1H), 8.10(d, J=8.0Hz, 1H).

MS(FAB) m/z 436(M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 1.19(t, J=7.2Hz, 3H), 2.58(q, J=7.2Hz, 2H), 2.78(br, 7H), 3.58(br, 4H), 4.27(s, 2H), 7.20(d, J=15.6Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.41(d, J=8.4Hz, 2H), 7.45(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.58(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.72(d, J=8.0Hz, 1H), 7.78(d, J=15.6Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 204 3-[(E)-2-[3-(4-モルホリニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチル  
ピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、3-(4-モルホリニル)スチレン (417mg) および3-プロモ  
-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (470mg) から、標題化合物の遊離体  
600mgを得た (収率 ; 95%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ  
塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩：

融点 ; 180-182℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18 (br, 6H), 3.43 (br, 4H), 3.66 (br, 4H), 3.77 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.91 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21 (br, 1H), 7.26 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 1H).

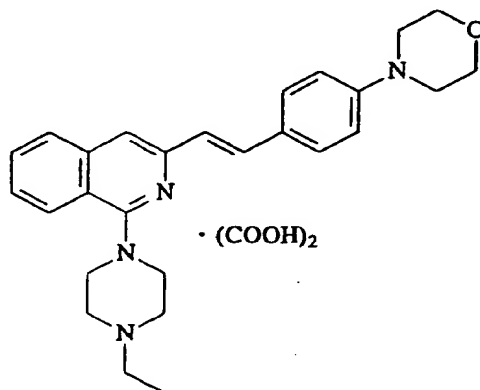
MS (FAB) m/z 429 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.22 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.56 (br, 4H), 3.89 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.84 (dd, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.15 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.28 (dt, J=7.6Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=16.0Hz, 1H).

0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H).

実施例 205 3-[(E)-2-[4-(4-モルホリニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチル  
ピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、4-(4-モルホリニル)スチレン(284mg)および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(320mg)から、標題化合物の遊離体157mgを得た(収率; 36%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点; 248-250℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.29(t, J=7.2Hz, 3H), 3.18(br, 4H), 3.24(q, J=7.6Hz, 2H), 3.48(br, 6H), 3.75(br, 6H), 6.98(d, J=8.8Hz, 2H), 7.15(d, J=16.0Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.53(d, J=8.8Hz, 2H), 7.55(t, J=8.0Hz, 1H), 7.61(d, J=16.0Hz, 1H), 7.69(t, J=8.0Hz, 1H), 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.0Hz, 1H).

MS(FAB) m/z 429(M+H)<sup>+</sup>.

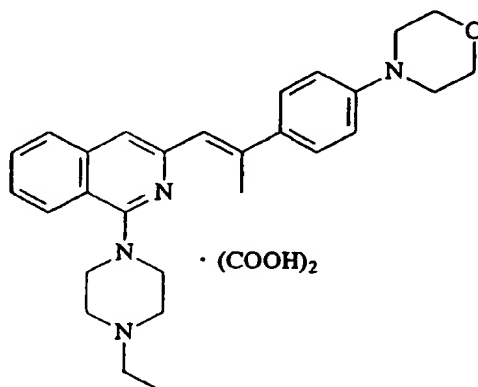
遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.18(t, J=7.6Hz, 3H), 2.56(q, J=7.6Hz, 2H), 2.56(br, 4H), 3.21(t, J=4.8Hz, 4H), 3.56(br, 4H), 3.87(t, J=4.8Hz, 4H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 7.05(d, J=15.6Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.40(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.52(d,



$J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (ddd,  $J=8.4$ , 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J=15.6\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 206 3-[(E)-2-メチル-2-[4-(4-モルホリニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、4-(4-モルホリニル)- $\alpha$ -メチルスチレン (500mg) および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (523mg) から、標題化合物の遊離体 475mgを得た (収率 ; 66%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点 : 266-267℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.27 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.66 (s, 3H), 3.16 (br, 6H), 3.41 (br, 6H), 3.76 (br, 6H), 6.84 (s, 1H), 6.98 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

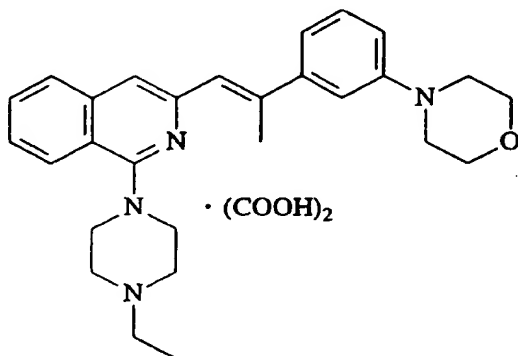
MS (FAB)  $m/z$  443 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (s, 3H), 2.76 (br, 4H), 3.21 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.52 (br, 4H), 3.88 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 6.

7.9 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.42 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.55 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.70 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H).

実施例 207 3-[1(E)-2-メチル-2-[3-(4-モルホリニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、3-(4-モルホリニル)- $\alpha$ -メチルスチレン (658mg) および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (691mg) から、標題化合物の遊離体 332mgを得た (収率 ; 35%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩：

融点： 190-192℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.17 (t, J=4.8Hz, 6H), 3.21 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.47 (br, 6H), 3.77 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.92 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.11 (br, 1H), 7.26 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H).

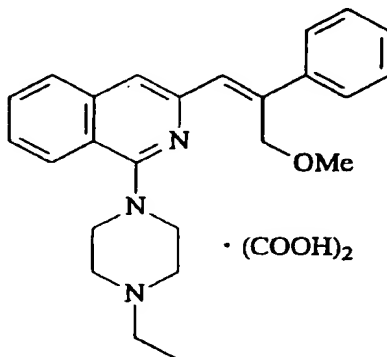
MS (FAB) m/z 443 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.7

4 (s, 3H), 2.75 (br, 4H), 3.22 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.52 (br, 4H), 3.89 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.79 (s, 1H), 6.86 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.29 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.56 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=7.6Hz, 1H).

実施例 208 3-[(E)-2-メトキシメチル-2-フェニルエテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、 $\alpha$ -メトキシメチルスチレン (403mg) および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (580mg) から、標題化合物の遊離体 492mgを得た (収率 ; 71%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 ; 180-182℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.05 (br, 2H), 3.25 (br, 4H), 3.49 (br, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.10 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.50 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H).

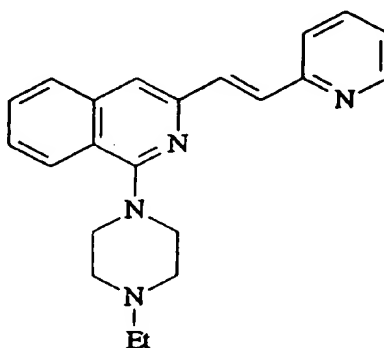
MS (FAB)  $m/z$  388 (M+H) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.7

0 (br, 4H), 3.45 (br, 4H), 3.75 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.12 (dt,  $J=7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.36 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J=7.6, 1.2$  Hz, 2H), 7.49 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H).

実施例 209 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(2-ピリジル)エテニル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



実施例 189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (714mg) と 2-ビニルピリジン (469mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 789mg を得た。(収率 ; 77%)

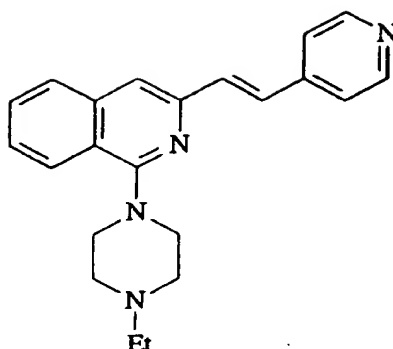
塩酸塩 :

融点 ; 220℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.20 (1H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.22 (1H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.32 (1H, t,  $J=11.2$  Hz), 3.35 (1H, t,  $J=11.2$  Hz), 3.56 (2H, t,  $J=13.6$  Hz), 3.58 (2H, d,  $J=11.2$  Hz), 4.00 (2H, d,  $J=13.6$  Hz), 7.58-7.67 (3H, m), 7.73-7.77 (1H, m), 7.88-8.01 (2H, m), 7.95 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 8.10-8.15 (2H, m), 8.18-8.25 (1H, m), 8.70 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 11.06 (1H, br-s).

ESI-Mass : 345 (NH $^+$ ).

実施例 210 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(4-ピリジル)エテニル]イソキノリンの合成



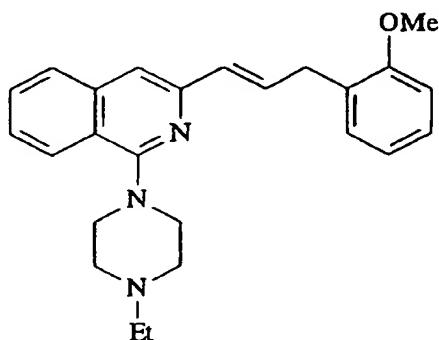
実施例189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (435mg) と4-ビニルピリジン (286mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 468mgを得た。(収率：79%)

シュウ酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.26 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.17 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.36-3.46 (1H, m) , 3.58-3.76 (1H, m) , 7.56-7.63 (7H, m) , 7.73 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz) , 7.92 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.10 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.56 (2H, dd,  $J=6\text{Hz}$ , 1.6Hz) .

ESI-Mass ; 345 (MH $^+$ ) .

実施例211 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-メトキシ)フェニル-2-プロベニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



2-アリルフェノール (444mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (157mg) を加え、室温で20分間攪拌した。ここにヨウ化

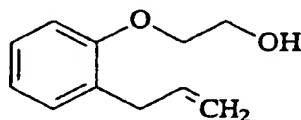
メチル (250ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をエーテルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。得られた残渣と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (563mg) を、実施例 189 と同様に処理して、薄赤色アモルファス状の標題化合物 シュウ酸塩 400mg を得た。(収率 ; 44%)

シュウ酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 3.05 (2H, q, J=7.2Hz), 3.20-3.36 (4H, m), 3.52 (2H, d, J=2.4Hz), 3.80 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=15.2Hz), 6.87-6.94 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=8.4Hz), 7.16-7.24 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.51 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.81 (1H, d, J=8Hz), 8.02 (1H, d, J=8Hz).  
FAB-Mass ; 388 (M<sup>+</sup>).

実施例 2 1 2 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル-1-プロベニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成

(212-1) 2-(2-アリルフェノキシ)エタノール

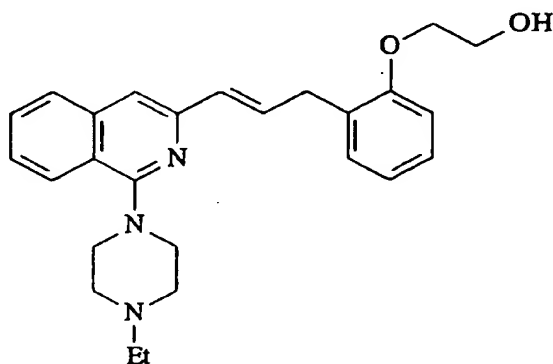


2-アリルフェノール (5.066g) を N,N-ジメチルホルムアミド (70ml) に溶解し、2-ブロモ酢酸メチルエステル (6.931g) と炭酸カリウム (7.88g) を加えて、100℃で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (40ml) に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (1.442g) を少量ずつ加え、5分間攪拌した。反応混合物に、水 (1.5ml)、5N水酸化ナトリウム (1.5ml)、水 (4.5ml) を順次加え、不溶物をセライト濾過した。濾液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、減圧濃縮した。(NH)シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、無色油状の標題化合物 5.248mg を得た。(収率 ; 76%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.41 (2H, d, J=6.4Hz), 3.93-3.98 (2H, m), 4.09 (2

H, t, J=4.4Hz), 5.00-5.07 (2H, m), 5.94-6.05 (1H, m), 6.85 (1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 6.93 (1H, td, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.16 (1H, dd, J=7.6Hz, 1.6Hz), 7.20 (1H, td, J=7.6Hz, 1.6Hz).

(2)2-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル-1-プロペニル]イソキノリン・シュウ酸塩



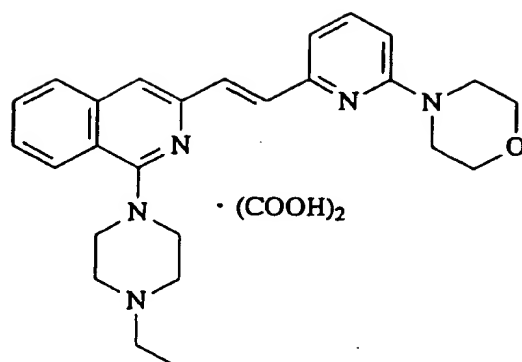
実施例189と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (528mg) と 2-(2-アリルフェノキシ)エタノール (570mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 313mgを得た。(収率 ; 38%)

シュウ酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.20 (3H, t, J=7.2Hz), 3.02 (2H, q, J=7.2Hz), 3.16-3.30 (4H, m), 3.42-3.60 (4H, m), 3.55 (2H, d, J=7.2Hz), 3.75 (2H, t, J=5Hz), 4.01 (2H, t, J=5Hz), 6.53 (1H, d, J=15.2Hz), 6.88 (1H, td, J=7.6Hz, 1Hz), 6.94 (1H, dt, 15.2Hz, 7.2Hz), 6.97 (1H, dd, J=8.2Hz, 1Hz), 7.18 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.81 (1H, d, J=8Hz), 8.02 (1H, d, J=8Hz).

ESI-Mass ; 418 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 1 3 3-[(E)-2-[2-(4-モルホリニル)ピリジン-5-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、2-(4-モルホリニル)-5-ビニルピリジン (708mg) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (595mg) から、標題化合物の遊離体 750mgを得た (収率 ; 94%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 ; 124-128℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.28 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.19 (br, 2H), 3.43 (br, 4H), 3.54 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 6H), 3.75 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 6H), 6.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.64 (m, 3H), 7.65 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

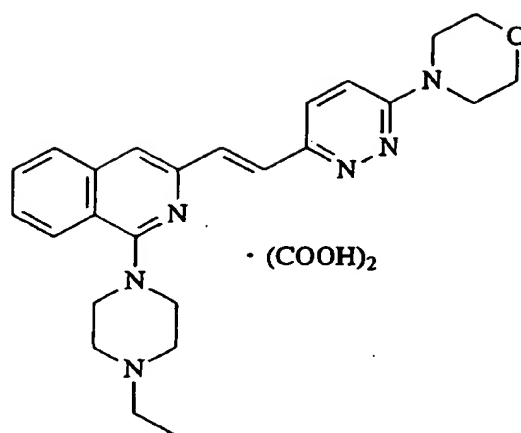
MS (FAB)  $m/z$  430 (M+H) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br, 4H), 3.57 (br, 4H), 3.62 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.88 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 6.54 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (s, 1H), 7.44 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (dd,  $J=8.4, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (br, 1H), 7.71 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 2 1 4 3-[1(E)-2-[3-(4-モルホリニル)ピリダジン-6-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成





実施例 189と同様にして、3-(4-モルホリニル)-6'-ビニルピリダジン (567mg) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (476mg) から、標題化合物の遊離体 560mgを得た (収率 ; 87%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩：

融点： 88-90℃

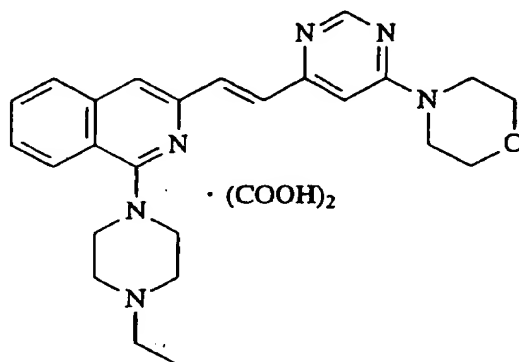
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.40 (br, 2H), 3.62 (t, J=4.8Hz, 6H), 3.75 (t, J=4.8Hz, 6H), 4.02 (br, 2H), 7.36 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.56 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (br, 4H), 3.58 (br, 4H), 3.67 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.86 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.89 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.45 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=15.6Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H).

実施例 215 3-[(E)-2-[4-(4-モルホリニル)ピリミジン-6-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、4-(4-モルホリニル)-6-ビニルピリミジン(360mg)および3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(400mg)から、標題化合物の遊離体 380mgを得た(収率; 70%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点: 130-134℃

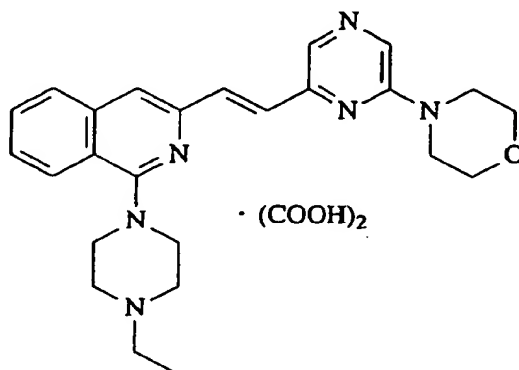
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.29 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.39 (br, 2H), 3.63 (br, 2H), 3.74 (br, 10H), 4.03 (br, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.56 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.66 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.93 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.62 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br, 4H), 3.58 (br, 4H), 3.69 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.82 (t, J=4.8Hz, 4H), 6.60 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.48 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.60 (d, J=14.8Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=14.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.64 (s, 1H).

実施例 2 1 6 3-[1(E)-2-[2-(4-モルホリニル)ピラジン-6-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例 189と同様にして、2-(4-モルホリニル)-6-ビニルピラジン (287mg) および 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (320mg) から、標題化合物の遊離体 295mgを得た (収率: 69%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の黄色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点: 173-175℃

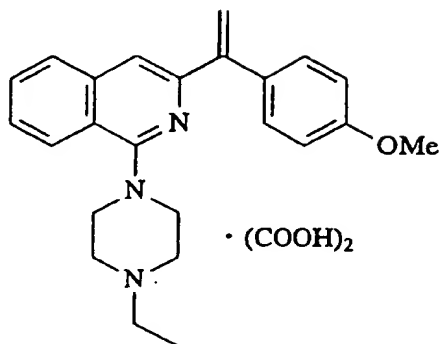
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.29 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.25 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.49 (br, 4H), 3.64 (br, 6H), 3.77 (br, 6H), 7.60 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J=15.2\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  431 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br, 4H), 3.58 (br, 4H), 3.66 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.89 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 7.29 (s, 1H), 7.47 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (dt,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

実施例 2 1 7 3-[1-(4-メトキシフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成

-イル)イソキノリン・シュウ酸塩の合成

3-[α-メチル-α-ヒドロキシ-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (600mg) / エタノール (10ml) 溶液に、5N塩酸水溶液 (2ml) を加え、1時間加熱還流下に反応させた。反応溶液を減圧濃縮した後、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状物 352mgを得た (収率; 62%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点: 106-108℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.05 (br, 2H), 3.27 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 3.80 (s, 3H), 5.46 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.60 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H).

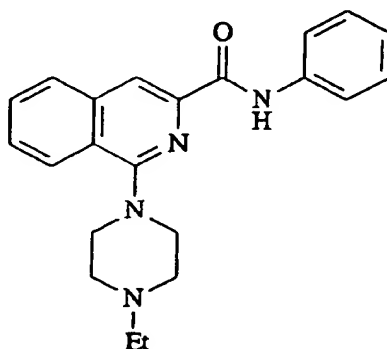
MS (FAB) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.74 (br, 4H), 3.54 (br, 4H), 3.86 (s, 3H), 5.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.33 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.44 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz,

1H), 7.52 (ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H).

実施例 218 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-N-フェニル-3-イソキノリンカルボキシアミド・二塩酸塩の合成



日本化学雑誌, 81 (6), 106, 1960. に従って合成したイソカルボスチリル-3-カルボン酸 (366mg) をオキシ塩化リン (4ml) に加え、110℃で20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をトルエン (5ml) に溶解した。ここにアニリン (2ml) / トルエン (3ml) 混合液を加え、15分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと1N塩酸に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣に1-エチルピペラジン (5ml) を加え、120℃で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/アセトン系) で精製した。次いで常法により塩酸塩とし、無色結晶の標題化合物塩酸塩 504mgを得た。(収率: 63%)

塩酸塩:

融点: 260℃ (分解)

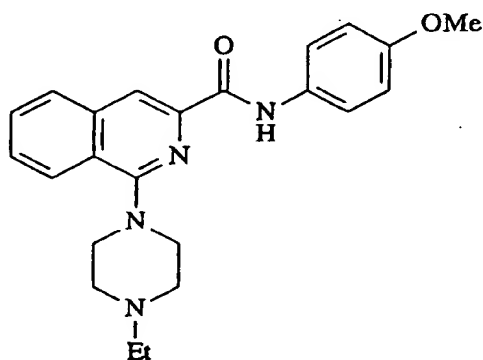
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 3.21 (1H, q, J=7.2Hz), 3.23 (1H, q, J=7.2Hz), 3.33 (1H, t, J=11.6Hz), 3.36 (1H, t, J=11.6Hz), 3.54-3.62 (4H, m), 4.18 (2H, d, J=14Hz), 7.14 (1H, tt, J=7.6Hz, 0.8Hz), 7.40 (2H, dd, J=7.6Hz, 7.6Hz), 7.75 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.82 (2H, dd, J=7.6Hz, 0.8Hz), 7.83 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 8.17 (1H, d, J=8Hz), 8.19 (1H, d, J=8Hz), 8.27 (1H, s), 10.20 (1H, s), 11.00

(1H, br-s).

ESI-Mass : 361 (MH<sup>+</sup>).

実施例 219 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシアニリノメチル)  
イソキノリン・シュウ酸塩の合成

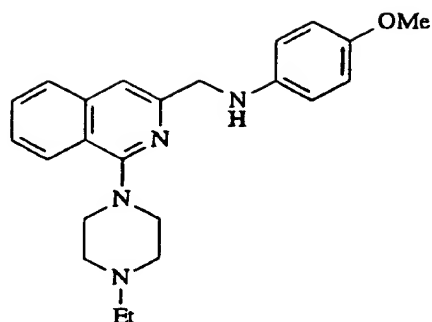
(219-1) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-N-(4-メトキシフェニル)イソキノリ  
ンカルボキシアミド



実施例218と同様にして、イソカルボスチリル-3-カルボン酸 (741mg) と p-アニシジン (961mg) および1-エチルピペラジン (8ml) から、褐色油状の標題化合物 793mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 2.57 (2H, q, J=7.2Hz), 2.78 (4H, t, J=4.4Hz), 3.54 (4H, t, J=4.4Hz), 3.82 (3H, s), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.70 (2H, d, J=8.8Hz), 7.91 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 8.14 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 8.27 (1H, s), 10.03 (1H, s).

(219-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシアニリノメチル)イソキノ  
リン・シュウ酸塩

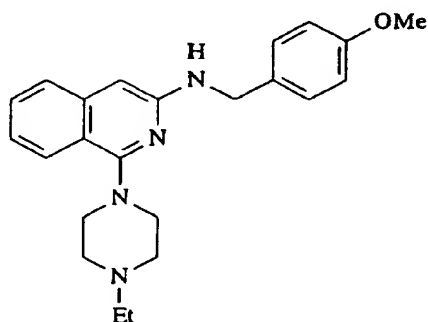


1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-N-(4-メトキシフェニル)イソキノリンカルボキシアミド (793mg) をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解し、水素化アルミニウムリチウム (456mg) を加え、40℃で一晩攪拌した。水 (0.5ml)、1N水酸化ナトリウム (0.5ml)、水 (1.5ml) を順次加えて、不溶物をセライト濾過した。濾液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、(NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。これを常法によりシュウ酸塩とし、暗黄色アモルファス状の標題化合物 43mgを得た。(収率; 5%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 3.12 (2H, q, J=7.2Hz), 3.25-3.42 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.46-3.84 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=9.2Hz), 6.67 (1H, d, J=9.2Hz), 6.94-7.02 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=9.2Hz), 7.64-7.84 (2H, m), 8.04-8.20 (2H, m).

ESI-Mass; 377 (MH<sup>+</sup>).

実施例 220 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシベンジルアミノ)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例 158 と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (760mg) と 4-メトキシベンジルアミン (449mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 164mg を得た。(収率 ; 42%)

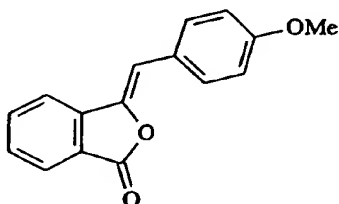
シュウ酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.52 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ) , 2.88 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.00-3.12 (4H, m) , 3.38-3.46 (4H, m) , 3.69 (3H, s) , 4.36 (2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ) , 6.18 (1H, s) , 6.85 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.05 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.27 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.35 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.40 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) .

FAB-Mass ; 377 (MH $^+$ ) .

実施例 2 2 1 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

(221-1) 3-(4-メトキシベンジリデン)フタリド

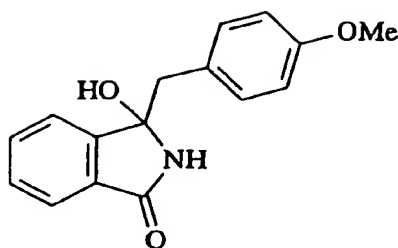


フタル酸無水物 (100g) 、 4-メトキシフェニル酢酸 (110.897g) と酢酸ナトリウム (2.6g) の混合物を、200-220℃で6時間溶融した。90-95℃まで放冷後、エタノール (600ml) を加えて不溶物を濾取し、黄色固体の標題化合物 83.016g を得た。(収率 ; 49%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.86 (3H, s) , 6.40 (1H, s) , 6.95 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.52 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.71 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.75 (1H, dt,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.82 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.94 (1H, dt,  $J=8\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) .

(221-2) 3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンジル)フタルイミジン

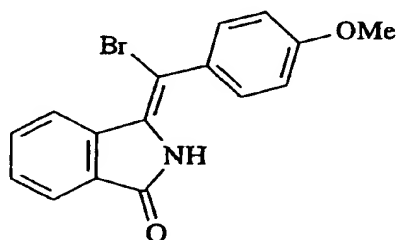




3-(4-メトキシベンジリデン)フタリド (15.168g) をエタノール (35ml) に溶解し、29%アンモニア水 (35ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、エーテルを加えて析出物を濾取し、黄色固体の標題化合物 16.202gを得た。(収率 ; 100%)

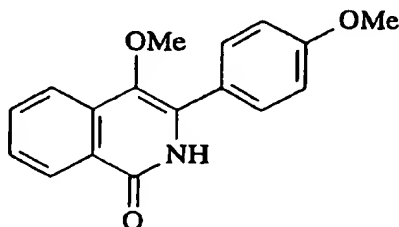
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.05 (1H, d, J=13.8Hz), 3.33 (1H, d, J=13.8Hz), 3.76 (3H, s), 6.58 (1H, br-s), 6.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.21 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41 (1H, t, J=7.6Hz), 7.48 (1H, d, J=7.6Hz), 7.53-7.59 (2H, m).

(221-3) (E)-3-(α-ブromo-4-メトキシベンジリデン)フタルイミジン



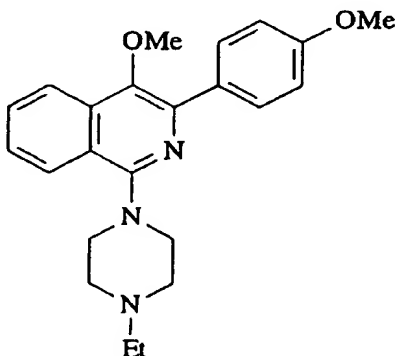
3-ヒドロキシ-3-(4-メトキシベンジル)フタルイミジン (16.192g) をベンゼン (400ml) に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド (14.523g) を加えて2時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、析出物を濾去後、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣をエタノール/ヘキサンから再結晶して、薄黄色結晶の標題化合物 11.074gを得た。(収率 ; 57%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.90 (3H, s), 6.74 (1H, dt, J=7.6Hz, 0.8Hz), 7.00 (2H, d, J=8.8Hz), 7.30 (1H, td, J=7.6Hz, 0.8Hz), 7.42 (1H, td, J=7.6Hz, 0.8Hz), 7.43 (2H, d, J=8.8Hz), 7.83 (1H, dt, J=7.6Hz, 0.8Hz), 7.88 (1H, br-s).

(221-4) 4-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン

(E)-3-( $\alpha$ -ブromo-4-メトキシベンジリデン)フタルイミジン (4.031g) と水酸化カリウム (1.6g) をメタノール (20ml) に加え、200-220℃で1時間加熱した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、エーテルを加えて不溶物を濾取し、薄黄色固体の標題化合物 1.786g を得た。(収率 ; 52%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 3.54 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.04 (2H, d, 8.8Hz), 7.53 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.69 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 7.76 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.89 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 8.41 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 8.50 (1H, br-s).

(221-5) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩

4-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン (1.263g) を実施例252-4と同様に処理して、無色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 632mg を得た。(収率 ; 31%)

塩酸塩:

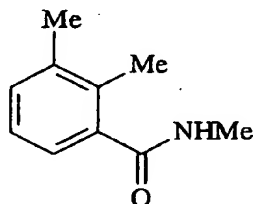
融点: 227-235℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.22 (1H, q, J=7.2Hz), 3.26-3.38 (2H, m), 3.44 (2H, t, J=13.2Hz), 3.59 (2H, d, J=11.2Hz), 3.63 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (2H, d, J=13.2Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.80 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.12 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz), 10.80-10.90 (1H, br-s).

ESI-Mass: 378 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 2 2 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

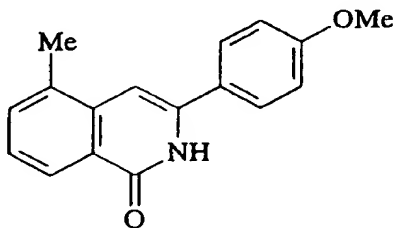
(222-1) 2,3-ジメチル-N-メチルベンズアミド



実施例 225-1と同様にして、2,3-ジメチル安息香酸 (10.068g) から、無色固体の標題化合物 10.99gを得た。(収率: 100%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.28 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.99 (3H, d, J=4.8Hz), 5.76 (1H, br-s), 7.09 (1H, t, J=7.4Hz), 7.15 (1H, d, J=7.4Hz), 7.18 (1H, d, J=7.4Hz).

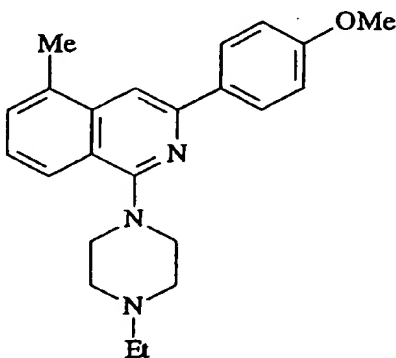
(222-2) 5-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン



実施例 10-1と同様にして、2,5-ジメチル-N-メチルベンズアミド (5.008g) とアニ

ソニトリル (4.128g) から、薄黄色固体の標題化合物 3.456g を得た。(収率 ; 42%)  
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.59 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, t, J=7.6Hz), 7.50 (1H, d, J=7.6Hz), 7.67 (2H, d, J=8.8Hz), 8.28 (1H, d, J=7.6Hz), 9.75 (1H, s).

(222-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩



5-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン (1.003mg) を、実施例 252-3 と同様に処理して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 721mg を得た。(収率 ; 45%)

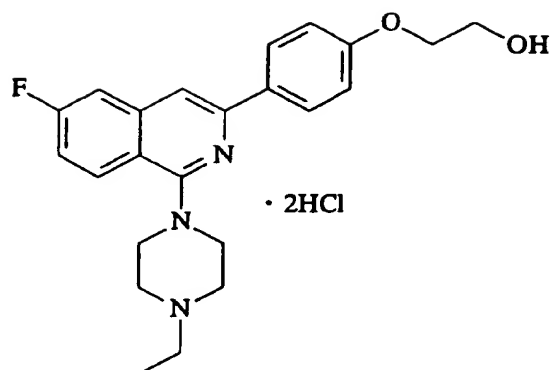
塩酸塩 :

融点 ; 249-253°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 2.68 (3H, s), 3.18 (1H, q, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.30 (1H, t, J=10.6Hz), 3.33 (1H, t, J=10.6Hz), 3.49 (2H, t, J=13.2Hz), 3.59 (2H, d, J=10.6Hz), 3.81 (3H, s), 3.92 (2H, d, J=13.2Hz), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43 (1H, t, J=7.6Hz), 7.54 (1H, d, J=7.6Hz), 7.92 (1H, d, J=7.6Hz), 7.93 (1H, s), 8.18 (2H, d, J=8.8Hz), 10.06 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 362 (MH<sup>+</sup>).

実施例 223 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-(2-ヒドロキシアトキシ)フェニル)-6-フルオロイソキノリン・二塩酸塩の合成



4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-1-エチルピペラジン (7.64g) と 2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (4.38g) を出発原料とし、実施例231に従って3-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-フルオロイソキノリンを得た。これを、メタノール中、10%パラジウム炭素存在下、水素添加により脱ベンジル化し、触媒をろ過、メタノール洗浄した後、直接塩酸塩として、標題化合物 0.90gを得た。

塩酸塩：

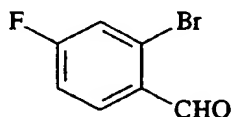
融点； 152-170℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 2H), 3.47-3.62 (m, 4H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 2H), 7.06 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.13-8.18 (m, 1H), 11.16-11.27 (br, 1H).

MS (FAB) m/z 396.00 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 2 2 4 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

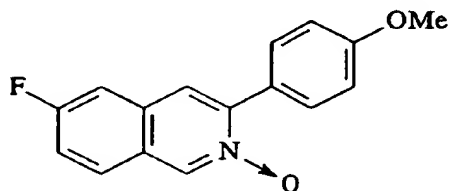
(224-1) 2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド



2-ブロモ-4-フルオロトルエン (10.215g) を酢酸エチル (100ml) に溶解し、N-ブromoこはく酸イミド (11.3g) と70%過酸化ベンゾイル (200mg) を加え、80℃で1時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、不溶物を濾去し、濾液を飽和重曹水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を酢酸 (30ml) に溶解し、水 (30ml) とヘキサメチレンテトラミン (15.141g) を加え、100℃で1時間加熱攪拌した。38%塩酸 (20ml) を加え1時間攪拌後、放冷し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、無色固体の標題化合物 4.376g を得た。(収率 ; 41%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.14-7.19 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.4Hz), 7.97 (1H, dd, J=8.4Hz, 6Hz), 10.30 (1H, s).

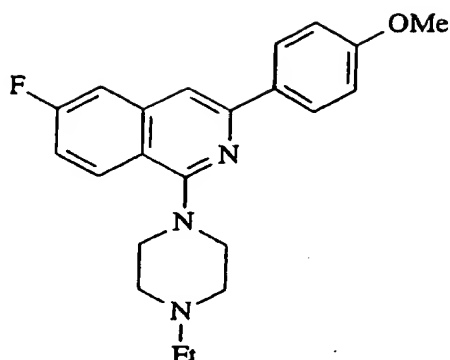
(224-2) 6-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-2-オキシド



2-ブロモ-4-フルオロベンズアルデヒド (1.003g) と4-メトキシフェニルアセチレン (714mg) を、実施例177、実施例251-3、実施例251-4の順に同様に処理し、暗緑色固体の標題化合物 467mg を得た。(収率 ; 35%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.88 (3H, s), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33-7.43 (2H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 7.80 (2H, d, J=8.8Hz), 8.89 (1H, s).

(224-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩



実施例251と同様にして、6-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-2-オキシド(467mg)から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 187mgを得た。(収率；24%)

塩酸塩：

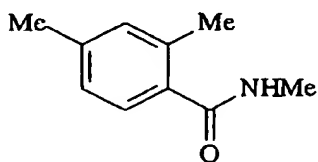
融点； 131-135℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)； δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.22 (1H, q, J=7.2Hz), 3.30 (1H, t, J=12Hz), 3.33 (1H, t, J=12Hz), 3.49 (2H, t, J=14Hz), 3.60 (2H, d, J=12Hz), 3.81 (3H, s), 3.95 (2H, d, J=14Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42 (1H, td, J=9.2Hz, 2.8Hz), 7.70 (1H, dd, J=9.8Hz, 2.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.11 (2H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, dd, J=9.2Hz, 5.6Hz), 10.77 (1H, br-s).

ESI-Mass； 366 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 2 5 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

(225-1) 2,4-ジメチル-N-メチルベンズアミド

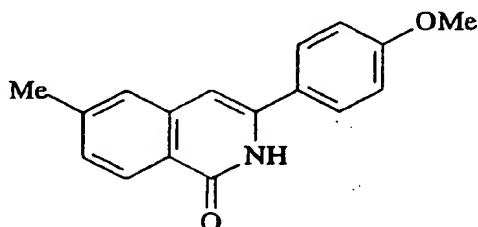


2,4-ジメチル安息香酸(11.877g)をチオニルクロライド(30ml)に加え、45分間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、テトラヒドロフラン(50ml)に溶解し、氷冷下、

40%メチルアミン/メタノール溶液(100ml)を滴下し、20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮して、無色固体の標題化合物 12.281gを得た。(収率; 95%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2.32(3H, s), 2.42(3H, s), 2.99(3H, d, J=5.6Hz), 5.74(1H, br-s), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 7.03(1H, s), 7.25(1H, d, J=8.4Hz).

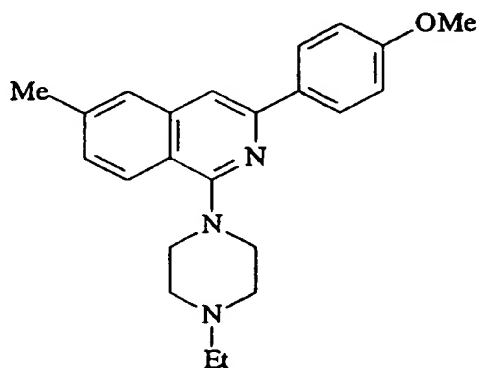
(225-2) 6-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン



実施例10-1と同様にして、2,4-ジメチル-N-メチルベンズアミド(5.008g)とアニソニトリル(4.128g)から、薄黄色固体の標題化合物 3.140gを得た。(収率; 39%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 2.49(3H, s), 3.88(3H, s), 6.64(1H, s), 7.02(2H, d, J=8.8Hz), 7.27(1H, d, J=8Hz), 7.35(1H, s), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 8.27(1H, d, J=8Hz), 9.84(1H, br-s).

(225-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩





6-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン (1.024mg) を実施例252-3と同様に処理して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 1.084gを得た。(収率 ; 64%)

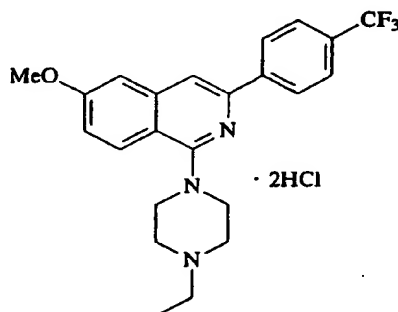
塩酸塩 :

融点 ; 219-221℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 2.49 (3H, s), 3.19 (1H, q, J=7.2Hz), 3.21 (1H, q, J=7.2Hz), 3.29 (1H, t, J=10.4Hz), 3.32 (1H, t, J=10.4Hz), 3.50 (2H, t, J=13.6Hz), 3.59 (2H, d, J=10.4Hz), 3.80 (3H, s), 3.94 (2H, d, J=13.6Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.8Hz, 1.6Hz), 7.70 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.8Hz), 8.11 (2H, d, J=8.8Hz), 11.05 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 362 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 2 6 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-1に従い、N-メチル-4-メトキシ-2-メチルベンズアミド (1.0g) と4-トリフルオロメチルベンズニトリル (0.96g) を反応させて得た6-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキノリン-1-オンを、実施例10-2に従いオキシ塩化リン (10ml) と反応させて、1-クロロ-6-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキノリン・二塩酸塩を得た。

次いでこれを、N-エチルピペラジン (15ml) と100℃で6時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄

し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.20gを得た。

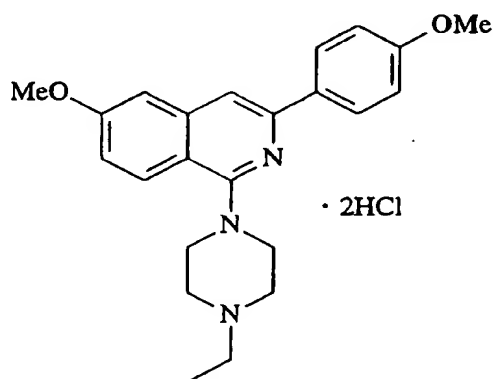
塩酸塩:

融点: 232-233°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.58-3.82 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.93-4.01 (m, 2H), 7.27 (dd,  $J=9.2, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (s, 1H), 8.39 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  386 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 2 2 7 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1 に従い、N-メチル-4-メトキシ-2-メチルベンズアミド (1.0g) と 4-メ

トキシベンゾニトリル (0.75g) を反応させて得た 6-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-オン (0.40g) を、実施例 10-2 に従い、オキシ塩化リン (10ml) と反応させて、1-クロロ-6-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリンを得た。

次いでこれを、N-エチルピペラジン (10ml) と 120℃ で 5 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物遊離体を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 6.99 (t,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.95 (d,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 86mg を得た。

塩酸塩:

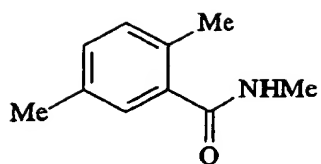
融点: 218-220℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.54-3.70 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 2H), 7.07 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 10.58 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  378 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

実施例 228 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-7-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-2-塩酸塩の合成

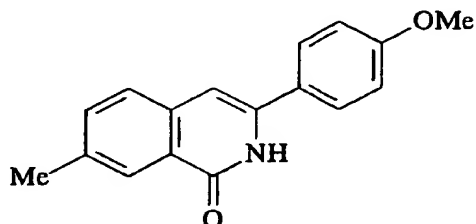
(228-1) 2,5-ジメチル-N-メチルベンズアミド



実施例225-1と同様にして、2,5-ジメチル安息香酸(10.083g)から、無色固体の  
標題化合物 9.656gを得た。(収率; 88%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.31 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.99 (3H, d, 4.8Hz), 5.72 (1H, br-s), 7.10 (2H, s), 7.26 (1H, s).

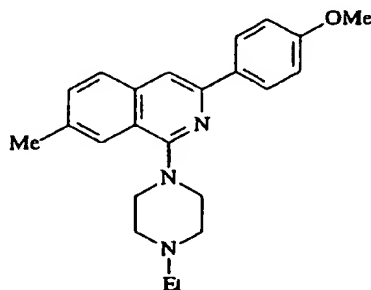
(228-2) 7-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン



実施例10-1と同様にして、2,5-ジメチル-N-メチルベンズアミド(5.002g)とアニ  
ソニトリル(4.128g)から、薄黄色固体の標題化合物 1.053gを得た。(収率; 13%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.50 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.02 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 9.41 (1H, br-s).

(228-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-7-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イ  
ソキノリン-2塩酸塩



7-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン (1.053mg) を実施例252-3と同様に処理して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 1.085gを得た。(収率; 63%)

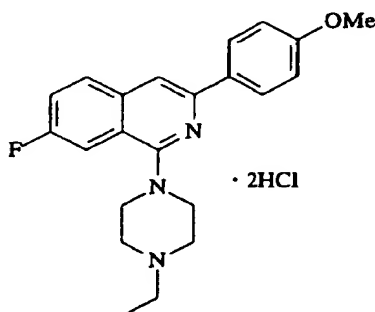
塩酸塩:

融点: 243-246℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 2.51 (3H, s), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.22 (1H, q, J=7.2Hz), 3.32 (1H, t, J=11.6Hz), 3.35 (1H, t, J=11.6Hz), 3.49 (2H, t, J=13.6Hz), 3.60 (2H, d, J=11.6Hz), 3.93 (2H, d, J=13.6Hz), 3.80 (3H, s), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.2Hz), 7.83 (1H, d, J=1.2Hz), 7.84 (1H, d, J=8.4Hz), 7.94 (1H, s), 8.11 (2H, d, J=8.8Hz), 11.00 (1H, br-s).

ESI-Mass: 362 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 2 9 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



4-エチルニルアニソール (12.5g) と 2-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒド (2.15g) を出発原料とし、実施例231に従って、標題化合物の遊離体 2.67gを得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.18 (t, J=7.20Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.20Hz, 2H), 2.80-2.70 (br, 4H), 3.57-3.50 (br, 4H), 3.87 (s, 3H), 7.00 (d, J=8.80Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.79-7.775 (m, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶し

て、黄色粉末状の標題化合物を得た。

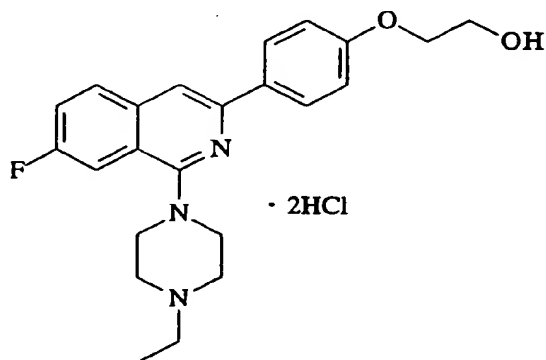
塩酸塩：

融点； 220-225℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.60-3.20 (m, 8H), 3.81 (s, 3H), 3.94-3.90 (m, 2H), 7.06 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ , 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 8.12 (d,  $J=9.00\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  366.00 (M+H) $^+$ .

実施例 230 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-7-フルオロイソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例229で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリンを、実施例7および実施例36と同様の方法で標題化合物の遊離体に至った。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.82-2.70 (m, 4H), 3.58-3.48 (m, 4H), 4.03-3.98 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H), 7.02 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 8.10 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.57gを得た。

塩酸塩：

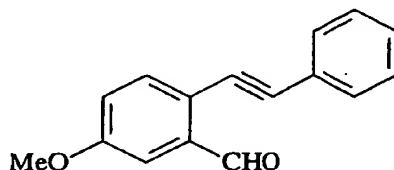
融点：225-229℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (t, J=7.3Hz, 3H), 3.29-3.17 (m, 2H), 3.64-3.30 (m, 6H), 3.76-3.71 (m, 2H), 3.96-3.87 (m, 2H), 4.06-4.01 (m, 2H), 7.06 (d, J=9.00Hz, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 8.11 (d, J=9.00Hz, 2H), 10.79-10.66 (m, 1H).

MS (FAB) m/z 396.00 (M+H)<sup>+</sup>.

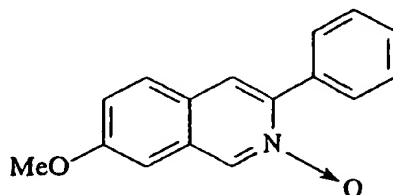
実施例 2.3.1 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-3-フェニルイソキノリン-2-塩酸塩の合成

(231-1) 2-(2-フェニルエチニル)-5-メトキシベンズアルデヒド



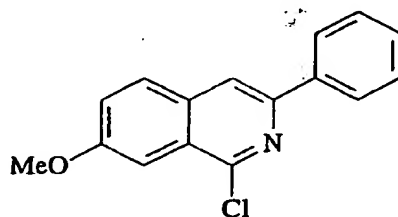
フェニルアセチレン (2.04g) と 2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド (2.15g) を、ジメチルホルムアミド (10ml) 中、ジクロロビス-トリフェニルホスフィンパラジウム (0.3g)、ヨウ化第一銅 (0.15g)、トリエチルアミン (2ml) の存在下、窒素雰囲気中 50℃ で 6 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 0.48g を得た。(収率；20%)

(231-2) 7-メトキシ-3-フェニルイソキノリン-2-オキシド



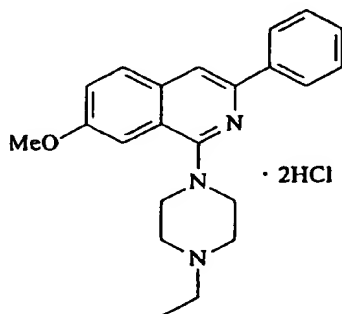
2-(2-フェニルエチニル)-5-メトキシベンズアルデヒド (0.48g) を、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (0.17g)、酢酸ナトリウム (0.21g) と、エタノール (10ml) 中、60℃ で2時間反応させた。反応混合物に炭酸カリウム (0.3g)、水 (1ml) を加え12時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレンで抽出後、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、黄褐色アモルファス状の標題化合物 0.30gを得た。

(231-3) 1-クロロ-7-メトキシ-3-フェニルイソキノリン



7-メトキシ-3-フェニルイソキノリン-2-オキシド (0.30g) とオキシ塩化リン (3ml) を110℃で2時間反応させた。反応液を濃縮、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、白色固体の標題化合物 0.20gを得た。

(231-4) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-3-フェニルイソキノリン  
二塩酸塩





1-クロロ-7-メトキシ-3-フェニルイソキノリン (0.20g) を、N-エチルピペラジン (3ml)、炭酸カリウム (0.2g) と 120℃ で 5 時間反応させた。反応液に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 0.18g を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (br-d, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.18g を得た。

塩酸塩:

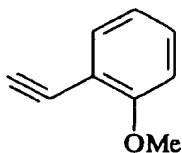
融点; 130-132℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.36 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93-4.01 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.44 (dd,  $J=9.0, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.96 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 10.96 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  348 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 232 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン二塩酸塩の合成

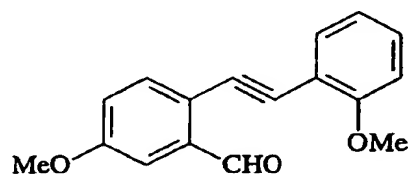
(232-1) 2-エチルアニソール



2-ヨードアニソール (10.5g) とトリメチルシリルアセチレン (10.3g) を、ジメチ

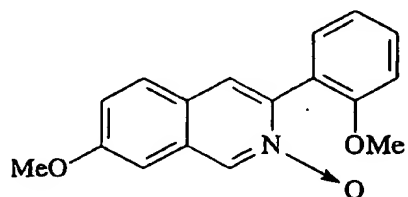
ルホルムアミド (50ml) 中、ジクロロ-ビス-トリフェニルホスフィンパラジウム (1.0g)、ヨウ化第一銅 (0.5g)、トリエチルアミン (15ml) の存在下、窒素雰囲気中 50℃ で 12 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をメタノール (100ml) に溶解し、5N 水酸化ナトリウム水 (20ml) を加え、60℃ で 1 時間反応させた。反応液を減圧下で濃縮し、残渣にエーテルと水を加え、エーテル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 3.02g を得た。(収率 ; 51%)

(232-2) 2-[2-(2-メトキシフェニル)エチニル]-5-メトキシベンズアルデヒド



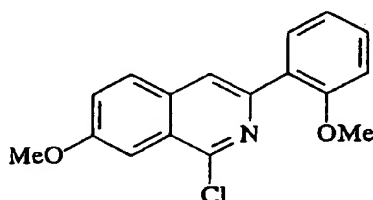
得られた 2-エチニルアニソール (0.79g) と 2-ブロモ-5-メトキシベンズアルデヒド (1.14g) を、ジメチルホルムアミド (50ml) 中、ジクロロ-ビス-トリフェニルホスフィンパラジウム (1.0g)、ヨウ化第一銅 (0.5g)、トリエチルアミン (15ml) の存在下、窒素雰囲気中 50℃ で 6 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 0.95g を得た。

(232-3) 7-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン-2-オキシド



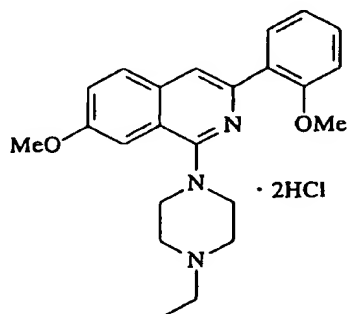
2-[2-(2-メトキシフェニル)エチニル]-5-メトキシベンズアルデヒド (0.95g) と、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (0.25g)、酢酸ナトリウム (0.32g) を、エタノール (20 ml) 中、60℃で2時間反応させた。反応混合物に炭酸カリウム (0.6g)、水 (2ml) を加えて12時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣を塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、黄褐色アモルファス状の標題化合物 0.60gを得た。

(232-4) 1-クロロ-7-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン



7-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン-2-オキシド (0.60g) とオキシ塩化リン (5ml) を、110℃で2時間反応させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、白色固体の標題化合物 0.56gを得た。

(232-5) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩



1-クロロ-7-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン (0.56g) を、N-エチルピペラジン (5ml)、炭酸カリウム (0.5g) と 120℃ で 5 時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の離体 0.43g を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.30 (br-t, 1H), 7.38 (br-s, 1H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.12 (br-d, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.32g を得た。

塩酸塩:

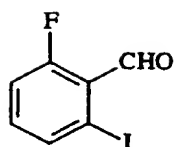
融点; 178-179℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.36 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.61 (br-d, 2H), 3.78-4.00 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.10 (br-t, 1H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.40 (br-t, 1H), 7.43 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.99 (dd, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 10.89 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 233 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

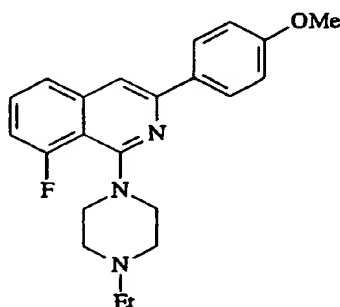
(233-1) 2-フルオロ-6-ヨードベンズアルデヒド



2-フルオロ-6-ヨードベンズアルデヒド (10.274g) をトルエン (100ml) に溶解し、1.5M 水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液 (31ml) を、窒素雰囲気下、 $-70^{\circ}\text{C}$  で滴下し25分間攪拌した。その後、室温でさらに45分間攪拌した。5%硫酸を加えて1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 8.683g を得た。(収率 ; 83%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.15-7.26 (2H, m), 7.82 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 10.15 (1H, s).

(233-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩



2-フルオロ-6-ヨードベンズアルデヒド (7.012g) と4-メトキシフェニルアセチレン (4.756g) を、実施例139-1と同様に処理した後、得られた生成物を実施例251-3、続いて実施例251-4と同様に処理し、8-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)-イソキノリン-2-オキシドを灰黒色固体 (4.566g) として得た。この一部 (234mg) を実施例251-5と同様に処理して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 217mg を得た。(収率 ; 29%)

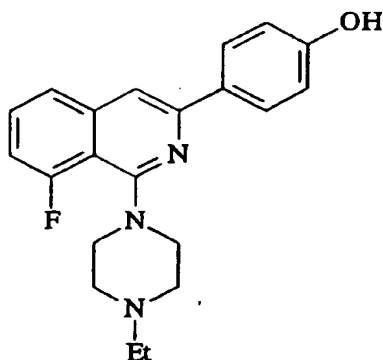
塩酸塩:

融点 : 222-227℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.13-3.24 (4H, m), 3.45 (2H, t, J=14Hz), 3.60 (2H, d, J=11.6Hz), 3.93 (2H, d, J=14Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, ddd, J=12.8Hz, 7.9Hz, 1Hz), 7.68 (1H, ddd, J=8.2Hz, 7.9Hz, 4.8Hz), 7.76 (1H, d, J=8.2Hz, 1Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4Hz), 8.14 (2H, d, J=8.8Hz), 11.00-11.10 (1H, br-s).  
FAB-Mass ; 366 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 3 4 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン-2-塩酸塩の合成

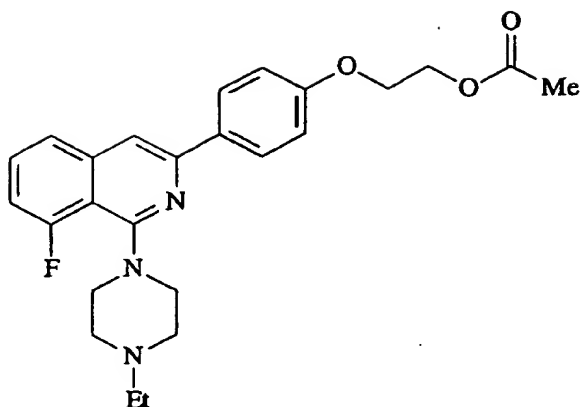
(234-1) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン



実施例 3-1と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (2.285g) から、黄色固体の標題化合物 1.636gを得た。(収率 ; 75%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.22 (3H, t, J=7.2Hz), 2.61 (2H, q, J=7.2Hz), 2.82 (4H, br-s), 3.54 (4H, br-s), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05 (1H, ddd, J=12.5Hz, 7.6Hz, 1.2Hz), 7.48 (1H, td, J=7.6Hz, 4.8Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz), 7.54 (1H, s), 8.07 (2H, d, J=8.8Hz).

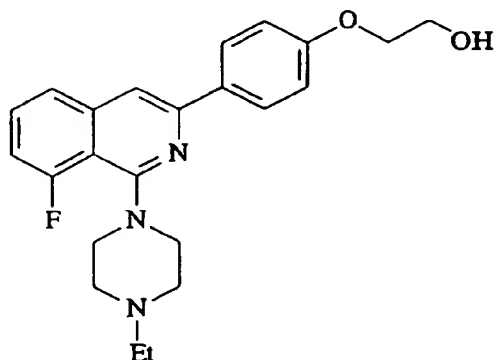
(234-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-[4-(2-アセトキシエトキシ)フェニル]イソキノリン



実施例300-2と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン(527mg)と酢酸 2-ブロモエチルエステル(188ml)から、無色油状の標題化合物 327mgを得た。(収率; 50%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 2.12(3H, s), 2.53(2H, q, J=7.2Hz), 2.71(4H, br-s), 3.53(4H, br-s), 4.23(2H, t, J=4.8Hz), 4.45(2H, t, J=4.8Hz), 7.00(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, ddd, J=12.5Hz, 7.6Hz, 1.2Hz), 7.46(1H, td, J=7.6Hz, 4.8Hz), 7.51(1H, dd, J=7.6Hz, 1.2Hz), 7.52(1H, s), 8.10(2H, d, J=8.8Hz).

(234-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩



1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-[4-(2-アセトキシエトキシ)フェニル]イソキノリン(527mg)をエタノール(16ml)に溶解し、2N水酸化ナトリウム

(8ml)を加えて室温で一晩撹拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 343mgを得た。(収率; 97%)

塩酸塩:

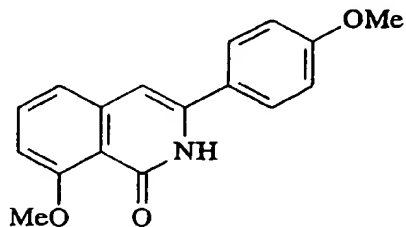
融点: 215-219℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.13-3.25 (4H, m), 3.43 (2H, t, J=13.6Hz), 3.60 (2H, d, J=11.6Hz), 3.73 (2H, t, J=5Hz), 3.93 (2H, d, J=13.6Hz), 4.04 (2H, t, J=5Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, ddd, J=12.8Hz, 7.9Hz, 1Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8.2Hz, 7.9Hz, 4.8Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.2Hz, 1Hz), 7.98 (1H, d, J=2Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz), 10.85-10.95 (1H, br-s).

FAB-Mass; 396 (MH<sup>+</sup>).

実施例 235 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

(235-1) 8-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン



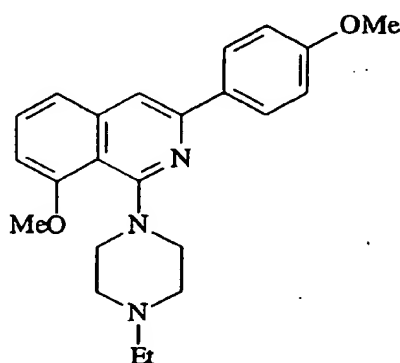
2-メトキシ-6-メチル安息香酸エチルエステル (5.011g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、1.5Mリチウムジイソプロピルアミド/シクロヘキサン溶液 (19ml) を、窒素雰囲気下、-70℃で加え、45分間撹拌した。反応混合物にアニソニトリル (3.462g) / テトラヒドロフラン (10ml) 溶液を加え、冷浴を取り除き、100分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水と酢酸エチルを加え、30分間撹拌した。



不溶物を濾取し、酢酸エチルおよび水で洗浄して、薄黄色固体の標題化合物 991 mgを得た。(収率：13%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.87 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.58 (1H, s), 6.93 (1H, d, J=7.6Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.11 (1H, d, J=7.6Hz), 7.52-7.58 (3H, m), 8.58 (1H, br-s).

(235-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩



8-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン (991mg) を実施例252-3と同様に処理して、無色結晶の標題化合物の塩酸塩 (10%含水エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 1.115gを得た。(収率：71%)

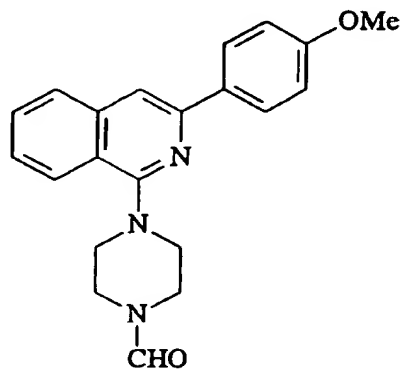
塩酸塩：

融点：237-241℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.12-3.36 (6H, m), 3.59 (2H, d, J=10.4Hz), 3.91 (2H, d, J=12.4Hz), 7.02 (1H, d, J=8Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=8Hz), 7.58 (1H, t, J=8Hz), 7.82 (1H, s), 8.11 (2H, d, J=8.8Hz), 10.67 (1H, br-s).

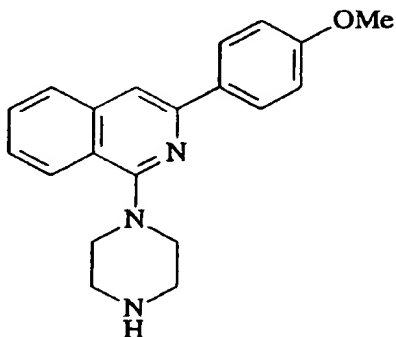
ESI-Mass ; 378 (MH<sup>+</sup>).

実施例236 1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

(236-1) 1-(4-ホルミルピペラジニル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

実施例322と同様にして、1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (4.316g) と 1-ピペラジニルカルボキシアルデヒド (4.6ml) から、黄色アモルファス状の標題化合物 4.797gを得た。(収率；86%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.47-3.50 (2H, m), 7.48 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2 Hz), 7.61 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.68 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, s).

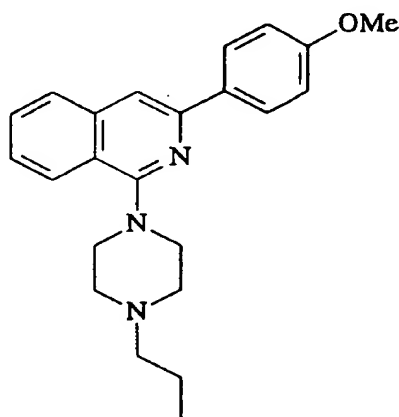
(236-2) 1-ピペラジニル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

1-(4-ホルミルピペラジニル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (4.797g) をエタノール (85ml) に溶解し、2N水酸化ナトリウム (35ml) 加えて4時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、水を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢

酸エチル／ヘキサン系)で精製して、無色固体の標題化合物 2.720gを得た。(収率 : 63%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.16-3.19 (4H, m), 3.47-3.51 (4H, m), 3.88 (3H, s), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

(236-3) 1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩



1-ピペラジニル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (319mg) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (3ml) に溶解し、1-ブロモプロパン (91ml) とトリエチルアミン (167ml) を加え  $50^\circ\text{C}$  で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン／メタノール系) で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、エタノール／イソプロピルエーテルから再結晶して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 380mg を得た。(収率 : 90%)

塩酸塩 :

融点 :  $220-226^\circ\text{C}$

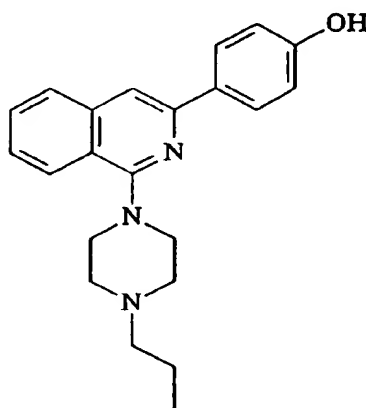
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.93 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.72-1.82 (2H, m), 3.07-3.13 (2H, m), 3.32 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.35 (1H, t,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, t,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.60 (2

H, d,  $J=11\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.95 (2H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.70 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.93 (1H, br-s).

ESI-Mass : 362 (MH<sup>+</sup>).

実施例 237 1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成

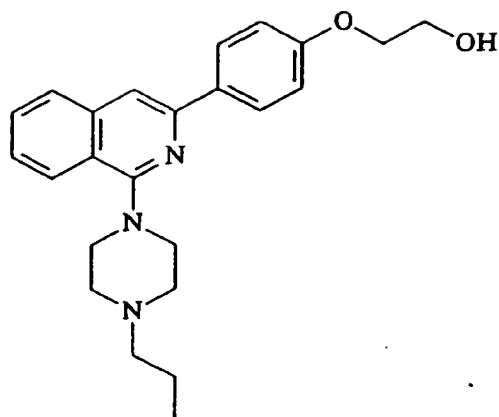
(237-1) 1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン



実施例3-1と同様にして、1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (1.147g) から、薄褐色固体の標題化合物 853mgを得た。(収率 ; 78%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 0.97 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.56-1.66 (2H, m), 2.43-2.48 (2H, m), 2.77 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.57 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.43 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.57 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.61 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

(237-2) 1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩



1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (853mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (12ml) に溶解し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (120mg) を加えて1時間室温撹拌した。反応液を再び氷冷し、(2-ブロモエトキシ)-1-ブチルジメチルシラン (718mg) 加えて一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解した。ここに1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (2.8ml) を氷冷下に加え、そのまま1時間室温撹拌した。反応混合物を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 485mgを得た。(収率 ; 40%)

塩酸塩 :

融点 ; 220~225℃

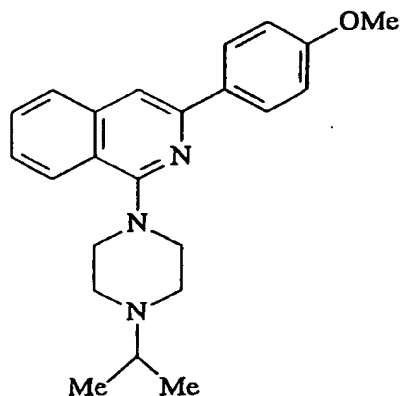
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.93 (3H, t, J=7.6Hz), 1.72-1.82 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.33 (1H, t, J=10.6Hz), 3.36 (1H, t, J=10.6Hz), 3.51 (2H, t, J=13.6Hz), 3.60 (2H, d, J=10.6Hz), 3.73 (2H, t, J=5Hz), 3.95 (2H, d, J=13.6Hz), 4.04 (2H, t, J=5Hz), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8.4Hz, 7Hz, t, 2Hz), 7.70 (1H, ddd, J=8.4Hz, 7Hz, t, 2Hz), 7.93 (1H, d, J=8.4Hz), 7.97 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 8.12 (2H, d, J=8.4Hz).

8Hz), 10.88 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 392 (MH<sup>+</sup>).

実施例 238 1-(1-イソプロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)

イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例236と同様にして、1-ピペラジニル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (160mg) と2-プロモプロパン (470ml) から、薄褐色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 189mgを得た。(収率 ; 80%)

塩酸塩:

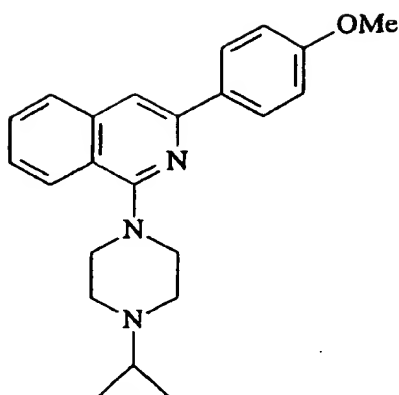
融点 ; 220℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.35 (6H, d, J=6.8Hz), 3.36 (1H, t, J=10Hz), 3.39 (1H, t, J=10Hz), 3.48-3.64 (5H, m), 3.94 (2H, d, J=13.6Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.69 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.92 (1H, d, J=8Hz), 7.97 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz), 11.14 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 362 (MH<sup>+</sup>).

実施例 239 1-(1-シクロプロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)

イソキノリン・二塩酸塩の合成



1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (514mg) と特開昭62-129273号公報記載の1-シクロプロピルピペラジン塩酸塩 (378mg) をジメチルスルホキシド (7ml) に溶解し、炭酸カリウム (788mg) を加え、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製した。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 136mgを得た。(収率 ; 16%)

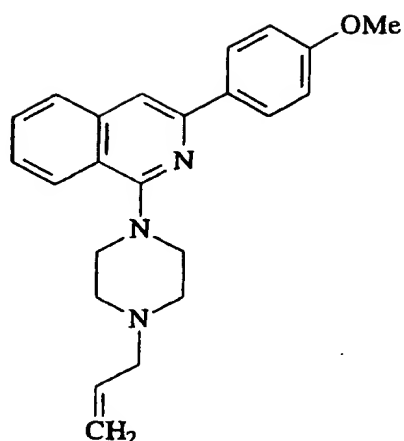
塩酸塩:

融点 : 138-143℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.80-0.88 (4H, br-q), 1.18-1.22 (4H, br-q), 2.93-3.02 (1H, m), 3.48-3.63 (6H, m), 3.80 (3H, s), 3.92-3.98 (2H, d, J=9.6Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.69 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 7.97 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz), 11.08 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 360 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2.4.0 1-(1-アリルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例236と同様にして、1-ピペラジニル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (319mg) とアリルブロマイド (87ml) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノールから再結晶) 364mgを得た。(収率 ; 80%)

塩酸塩 :

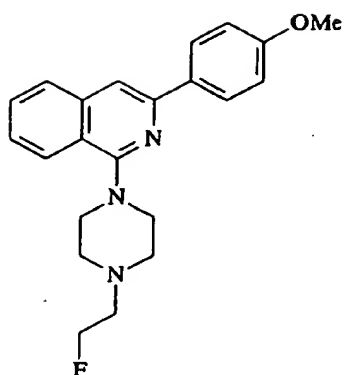
融点 ; 111-116℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 3.28-3.38 (2H, m), 3.45-3.58 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.82-3.88 (2H, br-t), 3.96 (2H, d, J=14Hz), 5.50-5.60 (2H, m), 6.00-6.12 (1H, m), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.70 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz), 1.31 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 360 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 4 1 1-[(2-フルオロエチル)ピペラジン-4-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成





実施例236と同様にして、1-ピペラジニル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (319mg) と 1-ブロモ-2-フルオロエタン (74ml) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノールから再結晶) 355mgを得た。(収率 ; 80%)

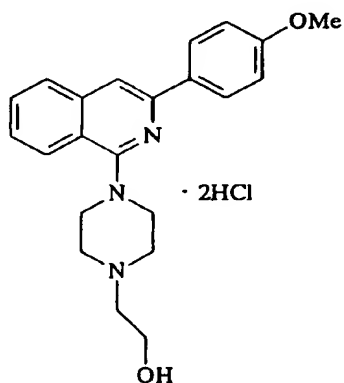
塩酸塩 :

融点 : 120-124℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.44-3.68 (8H, m), 3.81 (3H, s), 3.98 (2H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 4.91 (1H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 5.02 (1H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.70 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz), 7.93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 11.35 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 362 (MH $^+$ ).

実施例242 1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-2で得た1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(0.79g)と、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(0.6g)、炭酸カリウム(0.83g)の混合物を、ジメチルホルムアミド(10ml)中、100℃で6時間反応させた。反応混合液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 3.87(s, 3H), 7.02(d, J=8.4Hz, 2H), 7.61(br-t, 1H), 7.71(br-t, 1H), 7.84(d, J=8.0Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H), 8.32(d, J=8.0Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 0.48gを得た。

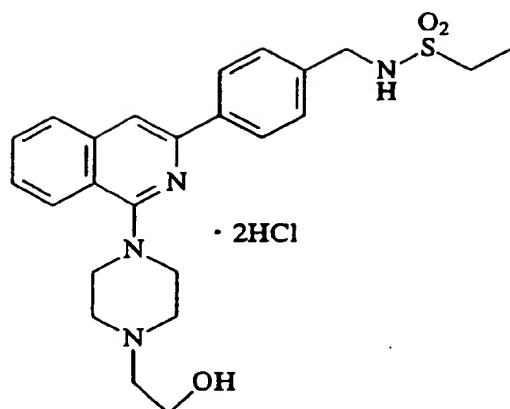
塩酸塩:

融点: 163-165℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 3.27(m, 2H), 3.42(t, J=11.0Hz, 2H), 3.53(t, J=11.0Hz, 2H), 3.65(d, J=11.0Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.82(m, 2H), 3.94(d, J=11.0Hz, 2H), 7.05(d, J=8.4Hz, 2H), 7.55(t, J=8.0Hz, 1H), 7.70(t, J=8.0Hz, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 8.06(t, J=8.0Hz, 1H), 8.13(d, J=8.4Hz, 2H), 10.68(m, 1H).

MS(FAB) m/z 364(M+H)<sup>+</sup>.

実施例243 3-(4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例10と同様にして、1-クロロ-3-(4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)イソキノリン(152mg)および4-ヒドロキシエチルピペラジン(1ml)から、標題化合物の遊離体 118mgを得た(収率: 62%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

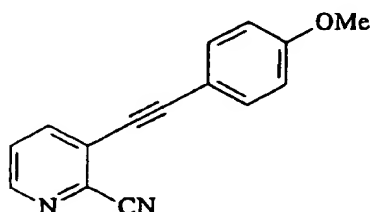
融点: 171-174℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm) 1.20(t, J=7.2Hz, 3H), 2.99(q, J=7.6Hz, 2H), 3.30-3.34(m, 2H), 3.43-3.52(m, 2H), 3.56-3.66(m, 2H), 3.70(d, J=11.2Hz, 2H), 3.87-3.90(m, 2H), 4.01(d, J=12.8Hz, 2H), 4.23(d, J=6.0Hz, 2H), 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.62(t, J=8.0Hz, 1H), 7.73(br, 1H), 7.56(t, J=8.0Hz, 1H), 8.00(d, J=8.0Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 8.13(d, J=8.0Hz, 1H), 8.20(d, J=8.4Hz, 2H).

MS(FAB) m/z 455 (M+H)<sup>+</sup>.

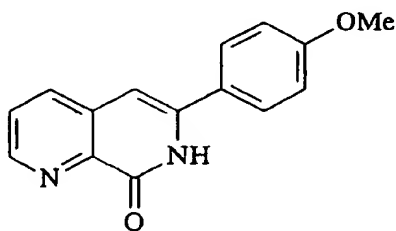
遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 1.34(t, J=7.6Hz, 3H), 2.69(t, J=5.2Hz, 2H), 2.82(br, 4H), 2.99(q, J=7.2Hz, 2H), 3.56(br, 4H), 3.69(t, J=5.2Hz, 2H), 4.36(d, J=4.4Hz, 2H), 4.74(br, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 2H), 7.48(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.60(ddd, J=8.4, 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 2 4 4 8-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)ピリド[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成(244-1) 2-シアノ-3-(4-メトキシフェニル)エチニルピリジン

3-ブロモ-2-シアノピリジン 3.63g (19.8mmol)、4-エチニルアニソール 3.15g (1.2当量)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) 0.28g (0.02当量)、ヨウ化銅(I) 0.14g、トリエチルアミン 60ml、乾燥ピリジン 6mlの混合物を、窒素雰囲気下、12.5時間加熱還流させた。放冷後、酢酸エチル、10%炭酸ナトリウム水溶液を加えて攪拌し、不溶物を濾去した。有機層を分離し、水/飽和食塩水[1:1(v/v)]、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル/クロロホルム/メタノール系)で精製した。得られた生成物をクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、淡黄色粉末状の標題化合物 3.53gを得た。(収率: 81%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ(ppm) 3.85(s, 3H), 3.92(d, J=9.0Hz, 2H), 7.47(dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 7.57(d, J=9.0Hz, 2H), 7.90(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 8.60(dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H).

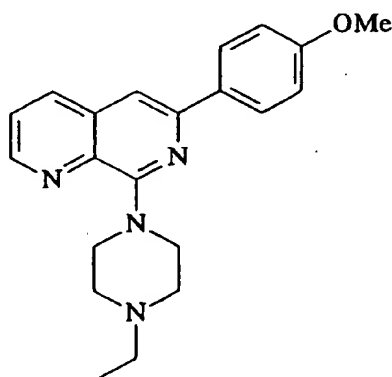
(244-2) 6-(4-メトキシフェニル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-c]ピリジン-8-オン

2-シアノ-3-(4-メトキシフェニル)エチニルピリジン 3.07g (13.1mmol)に、ポリリン酸 45gを加え、110~120℃で15分間攪拌した。放冷後、氷を加えて攪拌した。ここに酢酸エチルと炭酸ナトリウムを加えて、水層のpHを約8に調整した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粉末 2.43gを得た。

この淡褐色粉末に酢酸ナトリウム 5.88gを加え、封管中、120℃で13時間攪拌した。放冷後、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製した。得られた生成物をクロロホルム/n-ヘキサンから再沈殿し、淡褐色粉末状の標題化合物 0.71gを得た。(収率; 21%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 3.83 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (dd, J=4.2, 8.2Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.11 (dd, J=1.6, 8.2Hz, 1H), 8.72 (dd, J=1.6, 4.2Hz, 1H), 11.71 (s, 1H).

(244-3) 8-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)ピリド [2,3-c]ピリジン・塩酸塩



6-(4-メトキシフェニル)-7,8-ジヒドロピリド [2,3-c]ピリジン-8-オン 0.70g (2.77mmol)にオキシ塩化リン 20mlを加え、1.5時間加熱還流させた。放冷後、過剰のオキシ塩化リンを減圧溜去した。残渣にN-エチルピペラジン 35mlを加え、空

素雰囲気下、100℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、10%炭酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧溜去した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、淡褐色結晶の標題化合物 0.98gを得た (収率; 定量的)。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物塩酸塩 0.98gを得た。

塩酸塩:

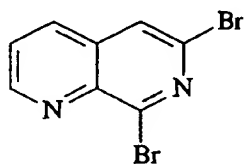
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.16-3.28 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 5.15 (br-d, 2H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.70 (dd, J=4.2, 8.4Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.14 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.32 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H), 8.83 (dd, J=1.6, 4.2Hz, 1H), 10.73 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.74 (br-t, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.15 (br-t, 4H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.44 (d, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 8.02 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.75 (dd, J=1.6, 4.0Hz, 1H).

実施例 2.4.5 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1,7-ナフチリジン・二塩酸塩の合成  
(245-1) 6,8-ジブromo-1,7-ナフチリジン

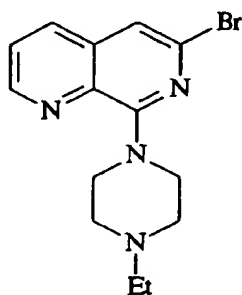


Tetrahedron Letters, 12, 1233, 1966. に従って合成した6-アミノ-8-ブromo-1,7-ナフチリジン (6.554g) に48%臭化水素酸 (55ml) を加え、氷冷下、亜硝酸ナトリウ

ム (4.141g) を少量ずつ加えて一晩攪拌した。反応混合物に5N水酸化ナトリウムを加えて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄橙色固体の標題化合物 2.856を得た。(収率 ; 34%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 7.70 (1H, dd, J=8.4Hz, 4Hz), 8.12 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 9.15 (1H, dd, J=4Hz, 1.6Hz).

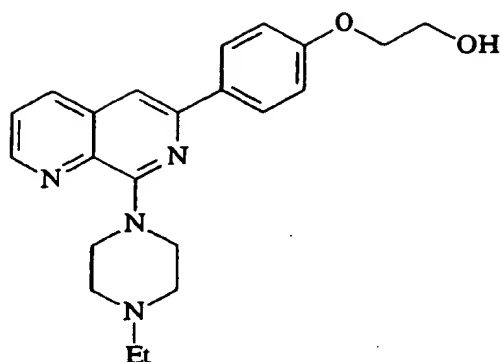
(245-2) 6-ブロモ-8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン



6,8-ジブロモ-1,7-ナフチリジン (3.464g) を1-エチルピペラジン (10ml) に加え、100℃で15分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄橙色固体の標題化合物 3.780gを得た。(収率 ; 98%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 2.50 (2H, q, J=7.2Hz), 2.67 (4H, t, J=5Hz), 4.19 (4H, t, J=5Hz), 7.14 (1H, s), 7.45 (1H, dd, J=8.4Hz, 4Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.75 (1H, dd, J=4Hz, 1.6Hz).

(245-3) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1,7-ナフチリジン・二塩酸塩



実施例300と同様にして、6-ブロモ-8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン (385mg) と酢酸4-トリブチルスタンニルフェノキシエチルエステル (684mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 374mgを得た。(収率 ; 67%)

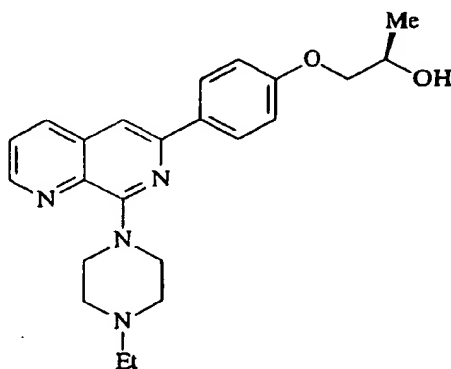
塩酸塩:

融点 ; 137-143℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 3.10-3.26 (4H, m), 3.57-3.65 (4H, m), 3.73 (2H, t, J=5Hz), 4.04 (2H, t, J=4Hz), 5.09-5.12 (2H, m), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.4Hz, 4.4Hz), 7.83 (1H, s), 8.11 (2H, d, J=8.8Hz), 8.30 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.81 (1H, dd, J=4.4Hz, 1.6Hz), 11.05-11.15 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 379 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2 4 6 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-(4-[(S)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル)-1,7-ナフチリジン・二塩酸塩の合成





実施例300と同様にして、6-ブロモ-8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン(418mg)と酢酸2-(4-トリブチルスタンニルフェノキシ)-(S)-1-メチルエチルエステル(1.136mg)から、薄黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 459mgを得た。(収率; 77%)

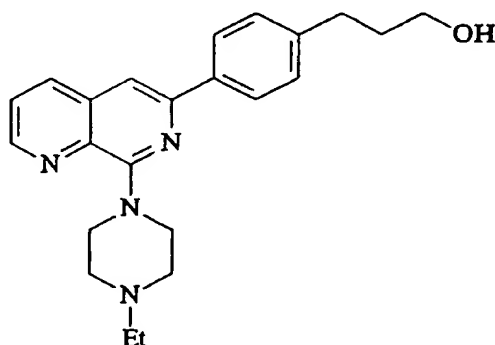
塩酸塩:

融点: 135-140℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.16(3H, d, J=6.4Hz), 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 3.16(1H, q, J=7.2Hz), 3.18(1H, q, J=7.2Hz), 3.20(1H, t, J=10.8Hz), 3.23(1H, t, J=10.8Hz), 3.58(2H, t, J=13.6Hz), 3.62(1H, q, J=10.8Hz), 3.82-3.91(2H, m), 3.93-4.00(1H, m), 5.11(2H, d, J=13.6Hz), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, dd, J=8.4Hz, 4.4Hz), 7.83(1H, s), 8.11(2H, d, J=8.8Hz), 8.30(1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.81(1H, dd, 4.4Hz, 1.6Hz), 10.85-10.95(1H, br-s).

ESI-Mass: 393(MH<sup>+</sup>).

実施例247 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1,7-ナフチリジン・二塩酸塩の合成



実施例167-2と同様にして、4-[3-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]-1-ブロモベンゼン(2.035g)と6-ブロモ-8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン(418mg)から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩(エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 352mgを得た。(収率; 62%)

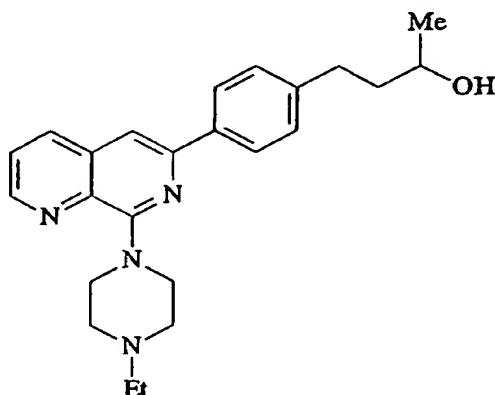
塩酸塩：

融点： 119-122℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.78 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=7.6Hz), 3.16 (1H, q, J=7.2Hz), 3.18 (1H, q, J=7.2Hz), 3.20 (1H, t, J=12.4Hz), 3.23 (1H, t, J=12.4Hz), 3.43 (2H, t, J=6.4Hz), 3.56 (2H, t, J=13.6Hz), 3.62 (2H, d, J=12.4Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.4Hz, 4Hz), 7.89 (1H, s), 8.08 (2H, d, J=8.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.83 (1H, dd, J=4Hz, 1.6Hz), 10.65-10.75 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 377 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2.4.8 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]-1,7-ナフチリジン・二塩酸塩の合成



実施例 161-3と同様にして、4-[3-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)ブチル]-1-ブロモベンゼン (2.237g) と 6-ブロモ-8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン (418mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 346mgを得た。(収率：54%)

塩酸塩：

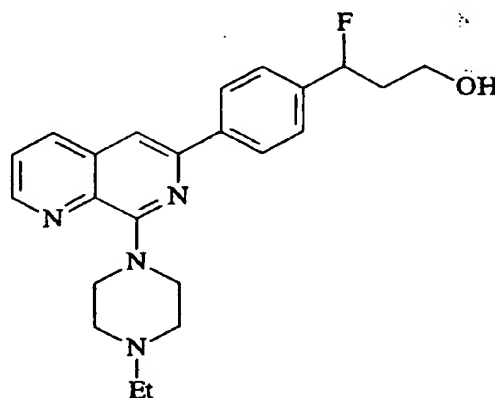
融点： 118-121℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.08 (3H, d, J=6.4Hz), 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 1.

6.0-1.67 (2H, m), 2.58-2.75 (2H, m), 3.15 (1H, q, J=7.2Hz), 3.17 (1H, q, J=7.2Hz), 3.19 (1H, t, J=10.8Hz), 3.22 (1H, t, J=10.8Hz), 3.55-3.64 (5H, m), 5.13 (2H, d, J=13.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.4Hz, 4.4Hz), 7.88 (1H, s), 8.07 (2H, d, J=8.8Hz), 8.33 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.83 (1H, dd, J=4.4Hz, 1.6Hz), 11.00-11.10 (1H, br-s).

ESI-Mass: 391 (MH<sup>+</sup>).

実施例 249 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)フェニル]-1,7-ナフチリジン・二塩酸塩の合成



実施例27と同様にして、6-ブロモ-8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン (321mg) から、吸湿性黄色結晶の標題化合物塩酸塩 135mgを得た。(収率; 30%)

塩酸塩:

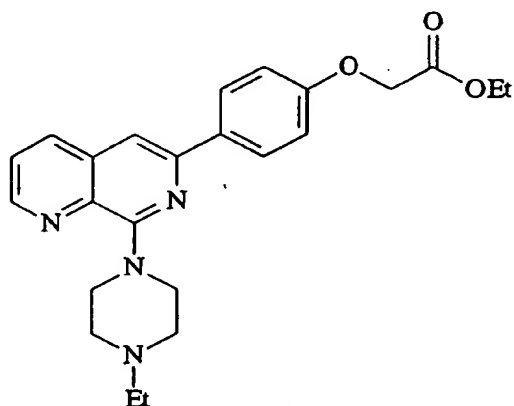
融点; 123-125℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 1.70-2.20 (2H, m), 3.13-3.27 (4H, m), 3.45-3.65 (5H, m), 5.15 (2H, d, J=13.6Hz), 5.65 (1H, ddd, J=48Hz, 9.2Hz, 4Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.2Hz, 4.4Hz), 7.96 (1H, s), 8.20 (2H, d, J=8.8Hz), 8.35 (1H, dd, J=8.2Hz, 1.6Hz), 8.86 (1H, dd, J=4.4Hz, 1.6Hz), 10.75-10.85 (1H, br-s).

ESI-Mass : 395 (MH<sup>+</sup>).

実施例 250 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロボキシ)フェニル]-1,7-ナフチリジン・二塩酸塩の合成

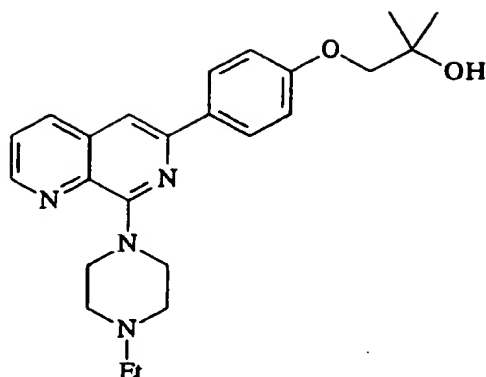
(250-1) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(4-エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]-1,7-ナフチリジン



実施例161-3と同様にして、6-ブromo-8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン (403mg) と 2-(4-トリブチルスタンニルフェノキシ)酢酸エチル (1.374 g) から、黄色油状の標題化合物 362mgを得た。(収率 ; 72%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 2.53 (2H, q, J=7.2Hz), 2.74 (4H, t, J=5Hz), 4.15 (4H, t, J=5Hz), 4.29 (2H, q, J=7.2Hz), 4.68 (2H, s), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J=8.4Hz, 4Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.75 (1H, dd, J=4Hz, 1.6Hz).

(250-2) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロボキシ)フェニル]-1,7-ナフチリジン・二塩酸塩または下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



実施例260と同様にして、8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[(4-エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]-1,7-ナフチリジン (362mg) と 3Mメチルマグネシウムブロマイド/エーテル溶液 (1.5ml) から、黄色固体の標題化合物塩酸塩 348mgを得た。  
(収率 ; 75%)

塩酸塩 :

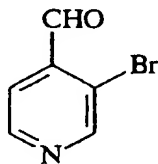
融点 ; 127-132℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.21 (6H, s), 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.15 (1H, q, J=7.2Hz), 3.17 (1H, q, J=7.2Hz), 3.18 (1H, t, J=12Hz), 3.22 (1H, t, J=12Hz), 3.60 (2H, t, J=14.4Hz), 3.61 (2H, d, J=12Hz), 3.77 (2H, s), 5.10 (2H, d, J=14.4Hz), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.68 (1H, dd, J=8.4Hz, 4Hz), 7.83 (1H, s), 8.11 (2H, d, J=8.8Hz), 8.30 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 8.81 (1H, dd, J=4Hz, 1.6Hz), 11.05-11.15 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 407 (MH<sup>+</sup>).

実施例 251 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-2,6-ナフチリジン・二塩酸塩の合成

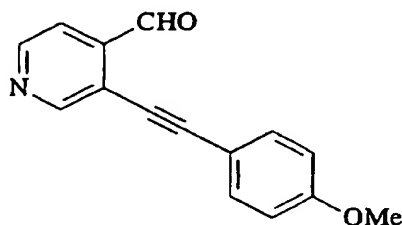
(251-1) 3-ブロモ-4-ピリジンカルボキシアリド



3-ブロモピリジン (1.582g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 $-70^{\circ}\text{C}$  で1.5Mリチウムジイソプロピルアミド/シクロヘキサン溶液 (7.3ml) を加えて5分間攪拌した。続いて4-ホルミルモルホリン (3ml) を加えて20分攪拌した後、室温でさらに30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、無色固体の標題化合物 749mgを得た。(収率 ; 40%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.70 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ) , 8.91 (1H, s) , 10.36 (1H, s) .

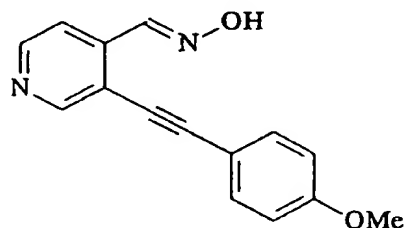
(251-2) 3-(4-メトキシフェニルエチニル)-4-ピリジンカルボキシアリデヒド



実施例177と同様に、3-ブロモ-4-ピリジンカルボキシアリデヒド (4.755g) と4-メトキシフェニルアセチレン (3.742g) から、薄黄色固体の標題化合物 4.965gを得た。(収率 ; 82%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.86 (3H, s) , 6.93 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.70 (1H, dd,  $J=5.2\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ) , 8.70 (1H, dd,  $J=5.2\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ) , 8.94 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ) , 10.62 (1H, s) .

(251-3) 3-(4-メトキシフェニルエチニル)-4-ピリジンアルドキシム

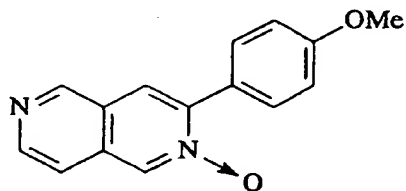


3-(4-メトキシフェニルエチニル)-4-ピリジンカルボキシアリデヒド (4.965g) を

エタノール (70ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.179g) と酢酸ナトリウム (3.429g) / 水 (18ml) 溶液を加え、70℃で一晩攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン系) で精製して、黄色固体の標題化合物 4.724g を得た。(収率 ; 96%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.85 (3H, s), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.73 (1H, dd, J=5.2Hz, 0.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.50 (1H, dd, J=5.2Hz, 0.8Hz), 8.62 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=0.8Hz).

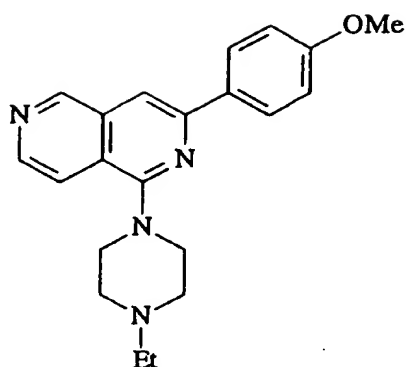
(25)-4) 3-(4-メトキシフェニル)-2,6-ナフチリジン-2-オキシド



3-(4-メトキシフェニルエチニル)-4-ピリジンアルドキシム (4.724g) をエタノール (100ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.768g) / 水 (30ml) 溶液を加えて、70℃で50分間攪拌した。放冷後、不溶物を濾取し、水およびエタノールで洗浄し、暗緑色固体の標題化合物 3.757g を得た。(収率 ; 75%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.89 (3H, s), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, dd, J=6.2Hz, 0.8Hz), 7.77 (2H, d, J=8.8Hz), 7.88 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=6.2Hz), 8.85 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=0.8Hz).

(25)-5) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-2,6-ナフチリジン・二塩酸塩



3-(4-メトキシフェニル)-2,6-ナフチリジン-2-オキシド (234mg) をオキシ塩化リン (6ml) に加え、110℃で20分間加熱攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮した。残渣に1-エチルピペラジン (20ml) を加え、160℃で45分間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、(NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 91mgを得た。(収率; 22%)

塩酸塩:

融点; 157-160℃

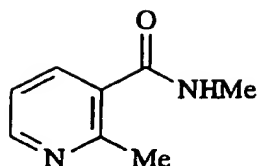
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 3.19 (1H, q, J=7.2Hz), 3.21 (1H, q, J=7.2Hz), 3.29 (1H, t, J=10.3Hz), 3.32 (1H, t, J=10.3Hz), 3.59 (2H, d, J=10.3Hz), 3.61 (2H, t, J=12.8Hz), 4.09 (2H, d, J=12.8Hz), 7.09 (2H, d, J=8.8Hz), 8.10 (1H, d, J=6Hz), 8.16 (2H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=6Hz), 9.49 (1H, s), 11.20 (1H, br-s).

ESI-Mass; 349 (MH<sup>+</sup>).

実施例 252 5-(1-エチルピペラジン-4-イル)-7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン・二塩酸塩の合成

(252-1) 2-メチル-N-メチルニコチンアミド

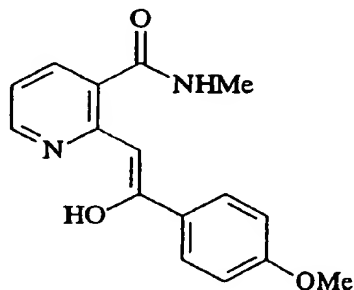




2-メチルニコチン酸エチルエステル (24.2g) に、40%メチルアミンのメタノール溶液 (150ml) 加え、封管中、50℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、薄黄色固体の標題化合物 20.781gを得た。(収率 ; 95%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.27 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.48 (1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ , 4.8Hz), 8.16 (1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1.6Hz), 8.87 (1H, dd,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1.6Hz).

(252-2) 2-[2-(4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエテニル]-N-メチルニコチンアミド

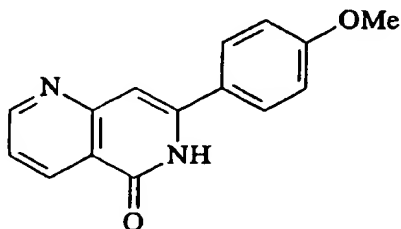


2-メチル-N-メチルニコチンアミド (4.505g) をテトラヒドロフラン (150ml) に溶解し、窒素雰囲気下、-30~-20℃で1.5Mリチウムジイソプロピルアミドのシクロヘキサン溶液 (40ml) を滴下し、50分攪拌した。-78℃に冷却後、4-メトキシベンズニトリル (3.995g) / テトラヒドロフラン溶液 (20ml) を滴下した。そのまま1時間攪拌した後、冷浴を取り除き一晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、残渣に少量の酢酸エチルを加え、不溶物を濾取して、黄色固体の標題化合物 5.395gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.75 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 5.62 (1H, s), 6.90 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ , 4.8Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53 (1H,

dd,  $J=7.6\text{Hz}, 2\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, q,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.42 (1H, dd,  $J=4.8\text{Hz}, 2\text{Hz}$ ).

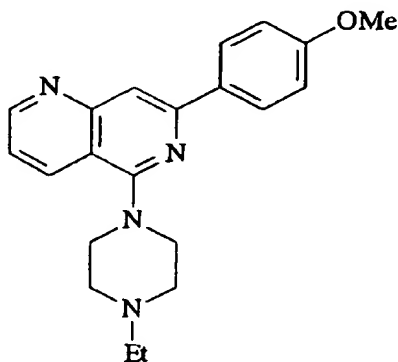
(252-3) 7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-(6H)-オン



2-[2-(4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエテニル]-N-メチルニコチンアミド (2.509g) を、29%アンモニア水 (100ml) とジオキサン (50ml) に加え、封管中、170℃で一晩加熱した。放冷後、不溶物を濾取して、暗緑色固体の標題化合物 1.694g を得た。(収率 ; 73%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.83 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.07 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 4\text{Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ), 8.91 (1H, dd,  $J=4.4\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$ ).

(252-4) 5-(1-エチルピペラジン-4-イル)-7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン・二塩酸塩



7-(4-メトキシフェニル)-1,6-ナフチリジン-5-(6H)-オン (1.505g) に、オキシ塩化リン (10ml) を加え、100℃で6時間加熱攪拌した。放冷後、反応混合物を減圧濃縮し、1-エチルピペラジン (10ml) を加えて、150℃で一晩加熱攪拌した後、減圧濃

縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール系）で精製し、次いでこれを常法により塩酸塩とし、エタノール／イソプロピルエーテルから再結晶して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 1.974gを得た。（収率；78 %）

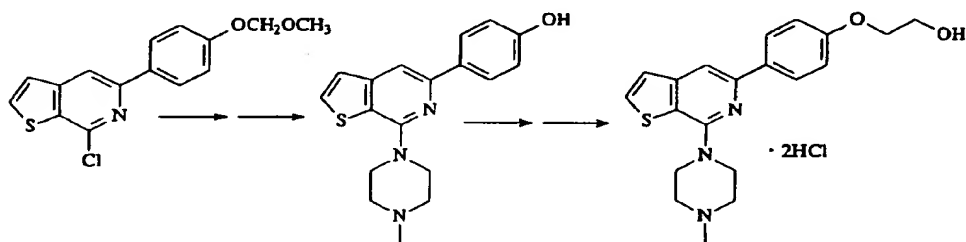
塩酸塩：

融点； 242-245℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 3.14-3.35 (4H, m), 3.54-3.68 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=14Hz), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.66 (1H, dd, J=8.4Hz, 4.2Hz), 8.00 (1H, s), 8.17 (2H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, dd, J=8.4Hz, 1.6Hz), 9.09 (1H, dd, J=4.2Hz, 1.6Hz), 11.28 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 349 (MH<sup>+</sup>).

実施例 2.5.3 5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例18と同様に処理して得た、7-クロロ-5-(4-メトキシメトキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン(432mg)とN-メチルピペラジン(8ml)から油状物(794mg)を得た。これに5N塩酸／エタノール(6ml)を加え、3時間加熱還流した。反応液を冷却後、5N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮して、5-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン(433mg)を得た。このジメチルホルムアミド溶液(6ml)に、60%水素化ナトリウム(212mg)と2-ブロモエトキシ 1-ブチルジメチルシラン(1.7ml)を加え、80℃にて3時間反応させた。反応溶液を飽和塩化アンモニウム

水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、残渣にテトラヒドロフラン溶液(10ml)と1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオライド/テトラヒドロフラン溶液(10ml)を加え、室温で30分間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、黄色油状物 210mgを得た(収率; 43%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点: 141-143℃

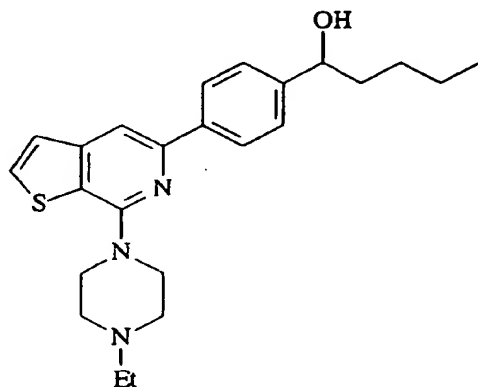
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ );  $\delta$  (ppm) 2.83 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H), 3.14-3.29 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 4H), 3.75 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 4.05 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 4.40 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  370 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.39 (s, 3H), 2.65 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.83 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.99 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 4.15 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.00 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 254 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(1-ヒドロキシペンチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・三塩酸塩の合成



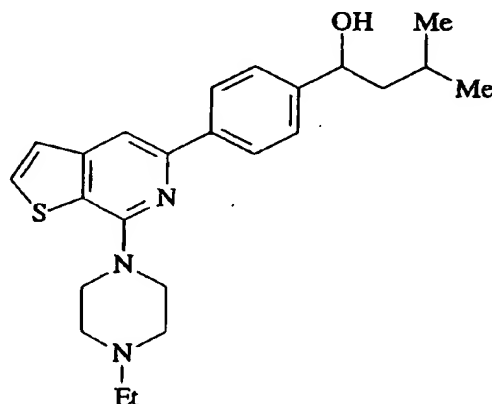
7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-(4-ペンタノイルフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン(206mg)をテトラヒドロフラン(12ml)に溶解し、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム(20mg)を加えて15分間攪拌した。反応混合物に、水(20ml)、5N水酸化ナトリウム(20ml)、水(60ml)を順次加え、不溶物をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣を(NH)シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 196mgを得た。(収率; 80%)

塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 0.83(3H, t, J=7Hz), 1.08-1.30(4H, m), 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.52-1.68(2H, m), 3.12-3.22(4H, m), 3.54-3.63(4H, m), 4.40(2H, d, J=14Hz), 4.54(1H, t, J=6.4Hz), 7.40(2H, d, J=8Hz), 7.55(1H, d, J=5.4Hz), 8.00(1H, s), 8.05(2H, d, J=8Hz), 8.06(1H, d, J=5.4Hz), 11.10-11.20(1H, br-s).

ESI-Mass; 410(MH<sup>+</sup>).

実施例 2.5.5 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(1-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成



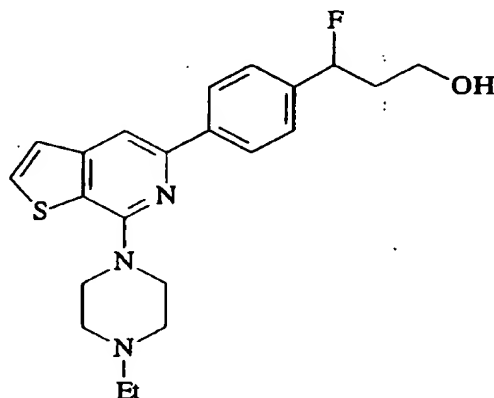
実施例254と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-(4-イソペンタノイルフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン(212mg)から、黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 149mgを得た。(収率; 60%)

塩酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.89 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 0.90 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 1.32-1.40 (1H, m) , 1.53-1.70 (2H, m) , 3.13-3.22 (4H, m) , 3.54-3.63 (4H, m) , 4.40 (2H, d,  $J=14\text{Hz}$ ) , 4.60 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ) , 7.41 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 7.55 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ) , 8.00 (1H, s) , 8.05 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 8.06 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ) , 11.10-11.20 (1H, br-s) .

ESI-Mass ; 410 (MH $^+$ ) .

実施例 256 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・ニ塩酸塩の合成

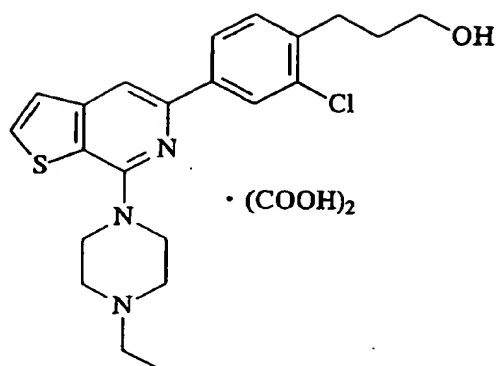


実施例 27と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (330mg) から、吸湿性黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 101mg を得た。(収率 ; 20%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 1.65-2.20 (2H, m) , 3.10-3.24 (4H, m) , 3.30-3.65 (6H, m) , 4.42 (2H, d,  $J=13.6\text{Hz}$ ) , 5.70 (1H, ddd,  $J=4.8\text{Hz}, 9.2\text{Hz}, 4\text{Hz}$ ) , 7.48 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.56 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 8.05 (1H, s) , 8.08 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 8.15 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 11.05-11.15 (1H, br-s) .

ESI-Mass ; 400 (MH $^+$ ) .

実施例 257 5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-クロロフェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-(3-アセトキシプロピル)-3-クロロベンゼン (948mg) および5-ブロモ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2,3-c]ピリジン (243mg) から油状物を得た。これに、氷冷下、テトラヒドロフラン (10ml) と 1.0M水素化アルニウムリチウム/テトラヒドロフラン溶液 (0.8ml) を加え、氷冷下で、1時間反応させた。その後、水 (0.03ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (0.03ml)、水 (0.09ml) を順次加え、室温にて1時間攪拌した。残渣を濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状物を得た。次いでこれを常法によりシュウ酸塩とし、白色結晶の標題化合物シュウ酸塩 205mgを得た。(収率 ; 60%)

シュウ酸塩:

融点 ; 114-116℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.22 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.76 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.78 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.99 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.20 (br, 4H), 3.48 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.89 (br, 4H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

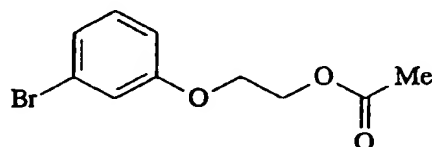
遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.52 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.69 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.88 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.73 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.8

5 (t, J=4.8Hz, 4H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=5.6Hz, 1H),  
7.64 (s, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.0Hz, 1H).

実施例 258 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成

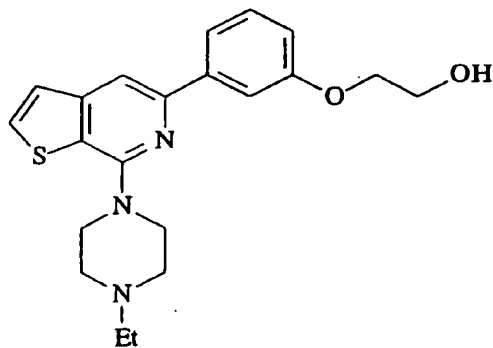
(258-1) 酢酸 3-ブロモフェノキシエチルエステル



実施例 300-2 と同様にして、3-ブロモフェノール (10.062g) と酢酸 2-プロモエチルエステル (24.4g) から、無色油状の標題化合物 11.213g を得た。(収率 ; 74%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.10 (3H, s), 4.15 (2H, t, J=4.6Hz), 4.41 (2H, t, J=4.6Hz), 6.85 (1H, ddd, J=8Hz, 2.4Hz, 1.2Hz), 7.07-7.12 (2H, m), 7.15 (1H, t, J=8Hz).

(258-2) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩



実施例 161-1 と同様にして、酢酸 3-ブロモフェノキシエチルエステル (3.454g) とビス(トリブチルチン) (5.1ml) から、無色油状の酢酸 3-トリブチルスタンニルフェノキシエチルエステル 2.255g を得た。この一部 (394mg) と 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (137mg) を、実施例 300-4 と同様にして処理して、薄黄色結晶の標題化合物塩酸塩 34mg を得た。(収率 ; 18%)



塩酸塩:

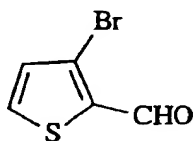
融点: 132-135℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 3.13-3.22 (4H, m), 3.58 (2H, t, J=14.4Hz), 3.62 (2H, d, J=11.2Hz), 3.74 (2H, t, J=5.2Hz), 4.07 (2H, t, J=5.2Hz), 4.40 (2H, d, J=14.4Hz), 6.97 (1H, ddd, J=8Hz, 2.6Hz, 1.6Hz), 7.37 (1H, t, J=8Hz), 7.55 (1H, d, J=5.6Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.6Hz, 1Hz), 7.69 (1H, ddd, J=8Hz, 1.6Hz, 1Hz), 8.05 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=5.6Hz), 11.15-11.25 (1H, br-s).

FAB-Mass: 384 (MH<sup>+</sup>).

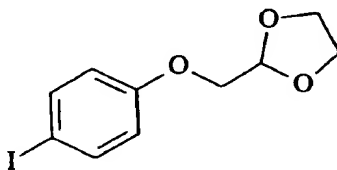
実施例 259 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成

(259-1) 3-ブロモ-2-チオフェンカルボキサルデヒド



3-アミノ-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル (23.5g) をザンドマイヤー法で3-ブロモ-2-チオフェンカルボン酸メチルエステル (20.8g) とし、得られたエステルを水素化アルミニウムリチウム (2.8g) で還元した。続いて活性二酸化マンガ (30.0g) で酸化して、標題化合物 14.5gを得た。

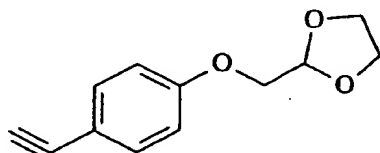
(259-2) 1-[(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチルオキシ]-4-ヨードベンゼン



65%水素化ナトリウム (9.3g) / ジメチルホルムアミド (100ml) 懸濁液を氷冷し、4-ヨードフェノール (50.5g) / ジメチルホルムアミド (200ml) 溶液を加え、3時間攪拌した。この混合溶液に (1,3-ジオキサラン-2-イル)メチルブロミド (46.0g) を加

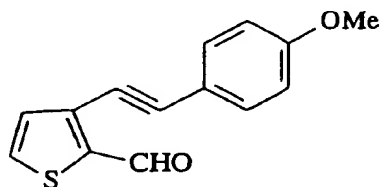
え、60℃で1日反応させた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム)で精製し、さらに酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、淡黄色プリズム状の標題化合物 32.7gを得た。

(259-3) 1-[(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチルオキシ]-4-エチニルベンゼン



1-[(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチルオキシ]-4-ヨードベンゼン (36.3g)と、トリメチルシリルアセチレン (50.0g)を、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (2.50g)、ヨウ化第一銅 (1.25g)の存在下、トリエチルアミン (140ml)、ピリジン (70ml)中で、60℃で2時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、2N水酸化ナトリウムで処理して標題化合物 20.1gを得た。

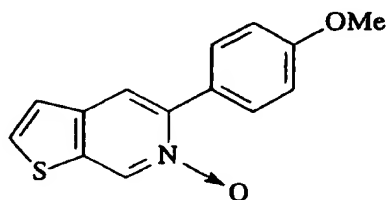
(259-4) 3-[2-(4-メトキシフェニル)エチニル]-2-チオフェンカルボキシアルデヒド



3-ブロモ-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (7.5g)と1-[(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチルオキシ]-4-エチニルベンゼン (7.8g)を、ジメチルホルムアミド (25ml)中、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド (0.48g)、ヨウ化第一銅 (0.13g)、トリエチルアミン (25ml)の存在下、60℃で12時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製して、淡黄色

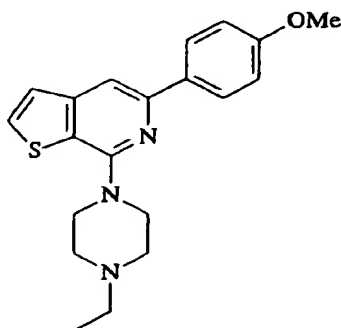
油状の標題化合物 7.2gを得た。

(259-5) 5-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン-6-オキシド



3-[2-(4-メトキシフェニル)エチニル]-2-チオフェンカルボキシアルデヒド (7.2g) と、ヒドロキシルアミン・塩酸塩 (2.4g)、酢酸ナトリウム (3.3g) を、エタノール (100ml) 中、60℃で2時間反応させた後、濃縮した。残渣に炭酸カリウム (3.0g)、水 (10ml)、1-ブタノール (50ml) を加え、100℃で3日反応させた。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、白色アモルファス状の標題化合物 3.04gを得た。

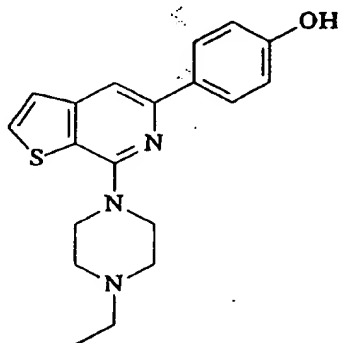
(259-6) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン



5-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン-6-オキシド (3.0g) を、オキシ塩化リン (15ml) と100℃で3時間反応させた。反応混合物を氷水に注ぎ、炭酸ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。抽出液をシリカゲルを通してろ過し、カラムを酢酸エチルで洗浄し、ろ液

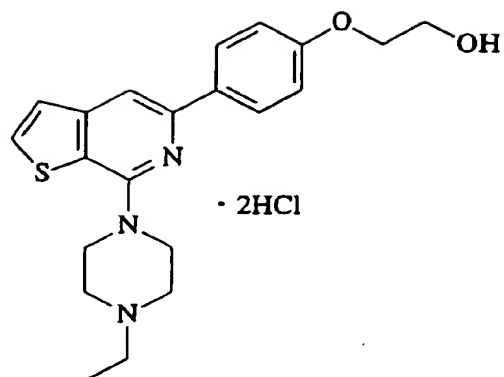
を合わせて濃縮した。得られた7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン(2.1g)を、N-エチルピペラジン(5ml)とジメチルスルホキシド(20ml)中、炭酸カリウム(5.0g)を加えて100℃で1日反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、淡褐色油状の標題化合物 0.93gを得た。

(259-7) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン



7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン(0.43g)を、48%臭化水素酸(10ml)と120℃で2時間反応させた。反応液を冷却した後、5N水酸化ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、得られた淡褐色固体をヘキサン/酸エチル(20:1)で洗浄し、標題化合物 0.13gを得た。

(259-8) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン



7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン (130mg) / ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム (23mg) を室温で加えた。水素の発生が終了した後、ジメチル-(1-ブチル)シリルオキシエチルブロミド (100mg) を加え、室温で12時間反応させた。反応液に酢酸エチルと塩化アンモニウム水を加え、有機層を分離、水洗、乾燥、濃縮した。残渣にエタノール (20ml) と2N塩酸水 (10ml) を加え、50℃で30分反応させ、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して淡黄色油状の標題化合物 73mgを得た。

これを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末状の標題化合物 77mgを得た。

塩酸塩：

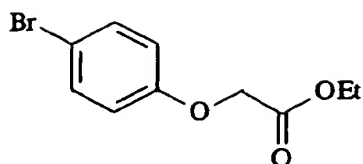
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.28 (t, J=7.2Hz, 3 H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.54 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.90-4.18 (m, 2H), 4.41 (br-d, 2H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.54 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03-8.10 (m, 2H).

融点 ; 135-136℃

MS (FAB) m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 260 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成

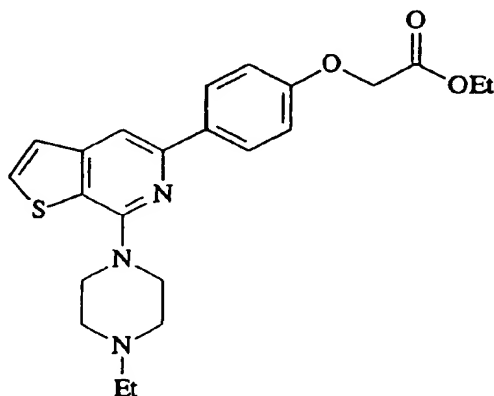
(260-1) (4-ブロモフェノキシ)酢酸エチルエステル



実施例300-2と同様にして、2-ブロモフェノール (30.121g) とプロモ酢酸エチルエステル (40.304g) から、無色固体の標題化合物 41.938gを得た。(収率 ; 92%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 4.59 (2H, s), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8Hz).

(260-2) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[(4-エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン

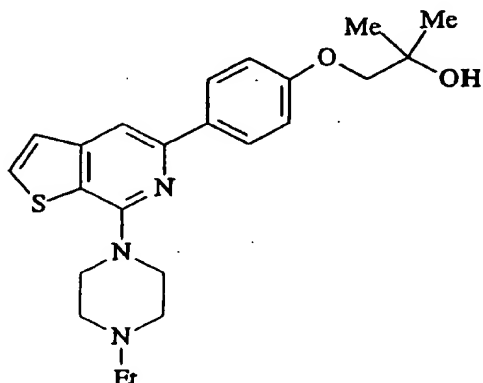


実施例161-2と同様にして、(4-ブロモフェノキシ)酢酸エチルエステル (9.069g) とビス(トリブチルチン) (18m) から、(4-トリブチルスタンニルフェノキシ)酢酸エチルエステルを無色油状物 (5.594g) として得た。これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン (368mg) を実施例161-3と同様に処理して、無色油状の標題化合物 339mgを得た。(収率 ; 73%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 2.51 (2H, q, J=7.2Hz), 2.68 (4H, t, J=5Hz), 3.84 (4H, t, J=5Hz), 4.29 (2H, q, J=7.2Hz), 4.70 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=5.2Hz), 7.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.60 (1H,

s), 8.05 (2H, d, J=8.8Hz).

(260-3) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩または下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン (339mg) をテトラヒドロフラン (12ml) に溶解し、氷冷下、3Mメチルマグネシウムブロマイド／エーテル溶液 (1.3ml) を加えて1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、(NH)シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン系) で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、エタノール／イソプロピルエーテルから再結晶して、薄黄色固体の標題化合物塩酸塩 326 mgを得た。(収率 ; 88%)

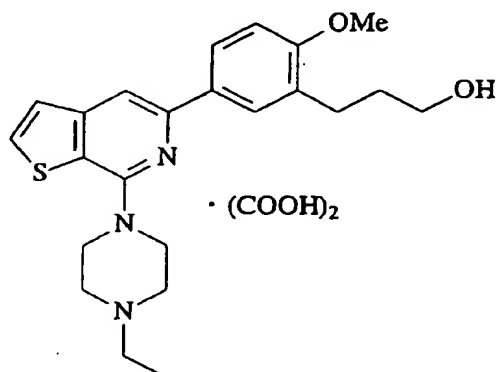
塩酸塩:

融点: 137-139℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.21 (6H, s), 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 3.13-3.23 (4H, m), 3.53 (2H, t, J=13.6Hz), 3.63 (2H, d, J=11.6Hz), 3.76 (2H, s), 4.39 (2H, d, J=13.6Hz), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, d, J=5.6Hz), 7.95 (1H, s), 8.04 (1H, d, J=5.6Hz), 8.06 (2H, d, J=8.8Hz), 10.90 (1H, br-s).

FAB-Mass ; 412 (MH<sup>+</sup>).

実施例 261 5-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブロモ-3-(3-アセトキシプロピル)-4-メトキシベンゼン (2.57g) および 5-ブロモ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン (1.7g) から油状物を得た。これにメタノール (9ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、1時間加熱還流させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状物 188mg を得た (収率 : 64%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 : 98-102℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.21 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.65-1.78 (m, 4H), 2.66 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.97 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.72 (br, 4H), 3.46 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.89 (br, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.2Hz, 1H).

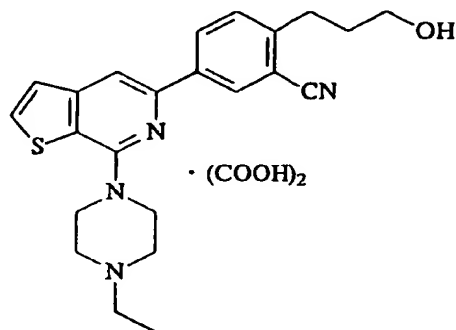
MS (FAB) m/z 412 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.88-1.94 (m, 2H), 2.51 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.81 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.65 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.84 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.88 (s, 3H), 6.94 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 7.87 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H).

実施例 262 5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-シアノフェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、1-ブロモ-4-(3-アセトキシプロピル)-3-シアノベンゼン (610mg) および5-ブロモ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン (164mg) から黄色油状物を得た。これにTHF (5ml)、四塩化炭素 (5ml) とトリフェニルホスフィン (630mg) を加え、60℃で2時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層から2N塩酸で抽出した。水層を2N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣にメタノール (10ml) と1N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、50℃で30分間反応させた。反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状物 75mgを得た (収率 ; 38%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸の白色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点 ; 132-134℃

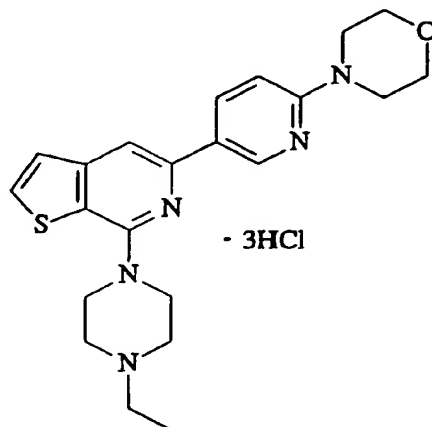
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.76-1.84 (m, 2H), 2.88 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.06 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.27 (br, 4H), 3.48 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.92 (br, 4H), 7.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 8.38 (dd,  $J=8.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.49 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  407 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.53 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.00 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.87 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 7.37 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (s, 1H), 8.22 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.37 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H).

実施例 2.6.3 5-[2-(4-モルホリニル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、5-プロモ-2-(4-モルホリニル)ピリジン (756mg) および 5-プロモ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2,3-c]ピリジン (200mg) から油状物 209mg を得た (収率 ; 83%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

塩酸塩:

融点 : 182-185℃

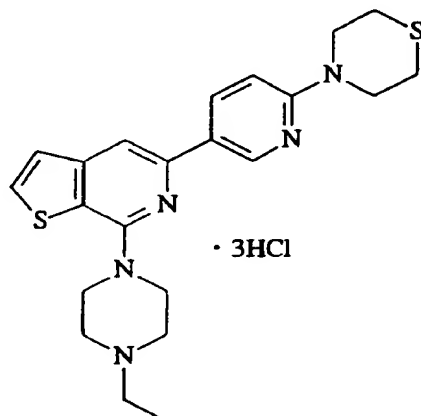
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.15-3.27 (m, 4H), 3.58-3.66 (m, 4H), 3.76-3.79 (m, 8H), 4.44 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.67 (d,  $J=9.6\text{Hz}$ , 1H), 8.69 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  410 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.51 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.58 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.85 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 8H), 6.72 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (s, 1H), 8.21 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.97 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 264 5-[2-(4-チオモルホリニル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、5-ブロモ-2-(4-チオモルホリニル)ピリジン (848mg) および5-ブロモ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン (200mg) から無色油状物 240mgを得た (収率 ; 92%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点 ; 201-203℃

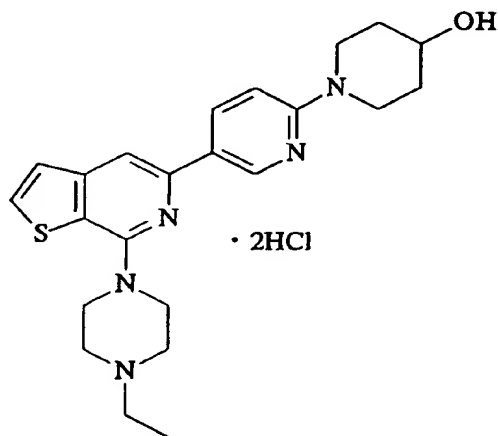
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.75 (br, 4H), 3.16-3.26 (m, 4H), 3.55-3.66 (m, 4H), 4.10 (br, 4H), 4.42 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 7.36 (br, 1H), 7.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.54 (br, 1H), 8.73 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  426 (M+H) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.53 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.66-2.72 (m, 4H), 2.69 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.84 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 4.02-4.04 (m, 4H), 6.70 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.95 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 265 5-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、5-ブromo-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン (554mg) および 5-ブromo-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン (200mg) から油状物を得た。これにメタノール (10ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、1時間加熱還流させた。この反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状物 224mg

を得た(収率; 86%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩:

融点: 208-210℃

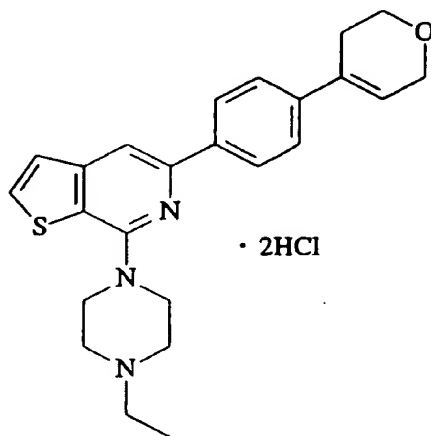
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 4H), 3.34 (br, 4H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.92 (br, 4H), 4.09 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 6.93 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.89 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  424 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.58-1.64 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.51 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.24 (dt,  $J=9.6, 3.2\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.92-3.95 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 6.76 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.95 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 266 5-[4-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、1-ブromo-4-(5,6-ジヒドロ-2H-ピ

ラン-4-イル)ベンゼン (690mg) および3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (200mg) から無色油状物 222mgを得た (収率 ; 89%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点 ; 176-179℃

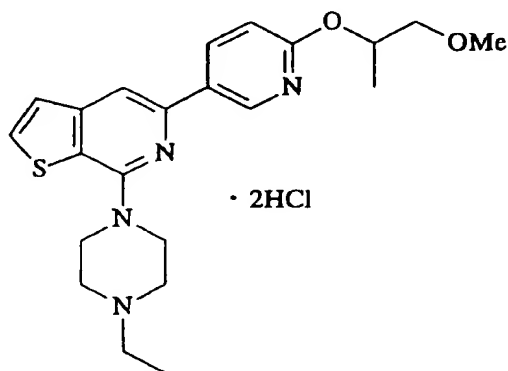
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20 (br, 4H), 3.57-3.70 (m, 4H), 3.85 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 4.26 (br, 2H), 4.42 (d,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 6.37 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  406 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.52 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.57-2.59 (m, 2H), 2.69 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.86 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.97 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 4.36 (q,  $J=2.8\text{Hz}$ , 2H), 6.21 (br, 1H), 7.35 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

実施例 267 5-[2-(2-メトキシエトキシ-2-メチル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、5-プロモ-2-(2-メトキシエトキシ-2-メチル)ピリジン (563mg) および5-プロモ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエ

ノ [2,3-c]ピリジン (180mg) から無色油状物 193mgを得た (収率 ; 85%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点 ; 112-114℃

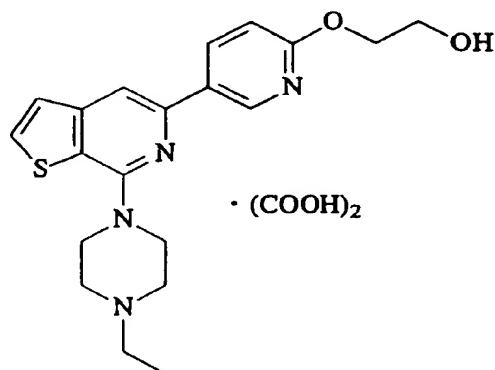
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.34 (m, 3H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.48-3.68 (m, 6H), 4.45 (d, J=13.6Hz, 2H), 5.35-5.43 (m, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.43 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.4Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 413 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.52 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.68 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.85 (t, J=4.8Hz, 4H), 5.46-5.50 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.25 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 8.88 (d, J=2.4Hz, 1H).

実施例 268 5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2,3-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20 と同様にして、5-ブromo-2-(2-ベンジルオキシエトキシ)ピリジン (610mg) および 5-ブromo-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2,3-c]ピリジン (200mg) から黄色油状物を得た。これにメタノール (15ml) とバラ

ジウム／カーボン触媒 (230mg) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜反応させた。残渣に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥、減圧濃縮した後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン系) で精製して、黄色油状物 69mg を得た (収率 ; 38%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 : 124-125°C

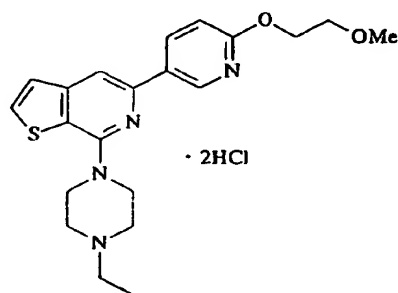
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.21 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.01 (br, 2H), 3.20 (br, 4H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.89 (br, 2H), 4.30-4.35 (m, 2H), 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (dd,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.92 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  385 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.86 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.96-3.99 (m, 2H), 4.50-4.54 (m, 2H), 6.89 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (s, 1H), 8.31 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.85 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例 269 5-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成





実施例161-2、次いで実施例20と同様にして、5-ブロモ-2-メトキシエトキシピリジン(607mg)および5-ブロモ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン(200mg)から無色油状物192mgを得た(収率;79%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点: 116-118℃

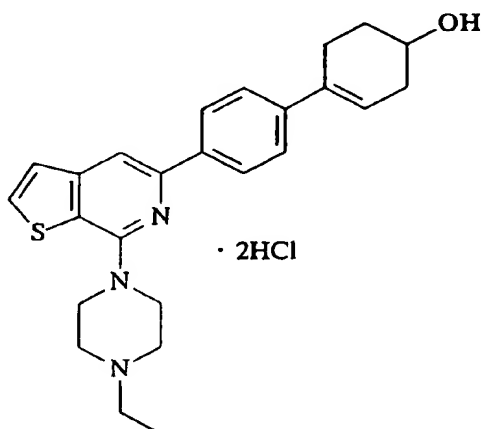
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.15-3.35 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.58-3.64 (m, 4H), 3.69 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.42-4.48 (m, 4H), 6.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.93 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  399 (M+H) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.46 (s, 3H), 3.79 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 4.54 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 6.89 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (s, 1H), 8.27 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.88 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

実施例270 5-[4-(4-ヒドロキシシクロヘキセン-1-イル)フェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例 161-2、次いで実施例 20と同様にして、1-ブロモ-4-(4-アセトキシシクロヘキセン-1-イル)ベンゼン (477mg) および 5-ブロモ-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2,3-c]ピリジン (200mg) から油状物を得た。これにメタノール (10ml) と 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加えて、1時間加熱還流させた。この反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状物 175 mg を得た (収率 ; 68%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の白色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 : 168-170℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.60-1.70 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.40-2.60 (m, 2H), 3.19 (br, 5H), 3.54-3.66 (m, 5H), 3.80 (br, 1H), 4.43 (d, J=14.0Hz, 2H), 6.15 (br, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 2H).

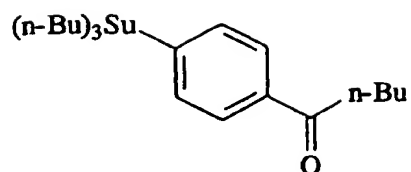
MS (FAB) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.53 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.50-2.66 (m, 3H), 2.70 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.86 (t, J=5.2Hz, 4H), 4.06-4.11 (m, 1H), 6.08-6.09 (m, 1H), 7.34 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.56 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 271 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-(4-ペンタノイルフェニル)チエノ [2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成

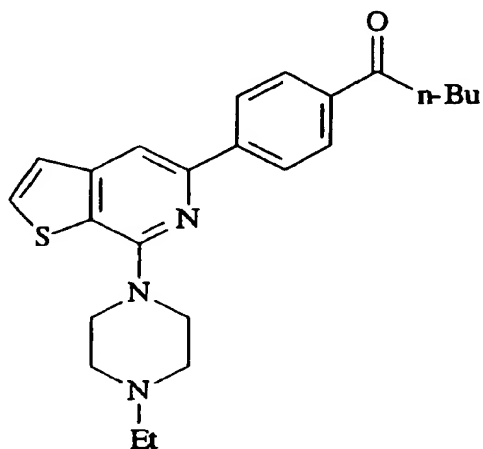
(271-1) 4-トリブチルスタンニルバレロフェノン



実施例161-2と同様にして、4-ブロモバレロフェノン (1.206g) から、無色油状の  
標題化合物 1.297mgを得た。(収率 ; 58%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.88 (9H, t, J=7.2Hz), 0.95 (3H, t, J=7.2Hz), 1.06-1.76 (20H, m), 2.95 (2H, t, J=7.6Hz), 7.57 (2H, d, J=8Hz), 7.87 (2H, d, J=8Hz).

(271-2) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-(4-ペンタノイルフェニル)チエノ  
[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩



実施例161-3と同様にして、4-トリブチルスタンニルバレロフェノン (269mg) と  
7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ [2,3-c]ピリジン (120mg) から、  
黄色結晶の標題化合物塩酸塩 118mgを得た。(収率 ; 68%)

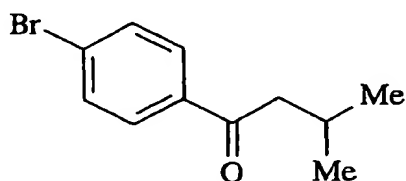
塩酸塩:

融点 ; 109-114℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.40 (2H, m), 1.56-1.64 (2H, m), 3.03 (2H, t, J=7.4Hz), 3.13-3.24 (4H, m), 3.56-3.

ESI-Mass : 408 (MH+).

(272-1) 4-プロモイソバレロフェノン



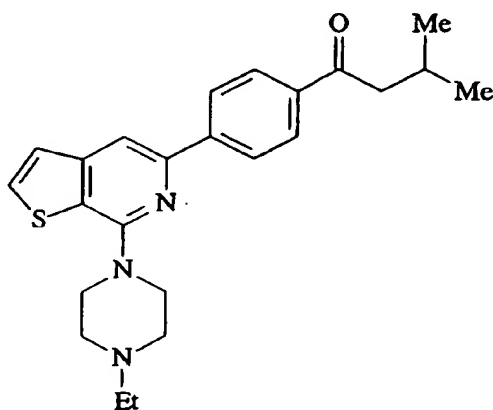
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.99 (6H, d, J=6.8Hz), 2.21-2.37 (1H, m), 2.80 (2H, d, J=6.8Hz), 7.60 (2H, d, J=8.8Hz), 7.82 (2H, d, J=8.8Hz).

CC(C)CC(=O)c1ccc(Su(CCCC)(CCCC)CCCC)cc1

412

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.89 (9H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 0.99 (6H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.06-1.11 (6H, m), 1.28-1.38 (6H, m), 1.50-1.58 (6H, m), 2.24-2.36 (1H, m), 2.82 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

(272-3) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-メチルブタノイル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩



実施例161-3と同様にして、4-トリブチルスタニルイソバレロフェノン (322mg) と7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (140mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 130mgを得た。(収率 ; 63%)

塩酸塩 :

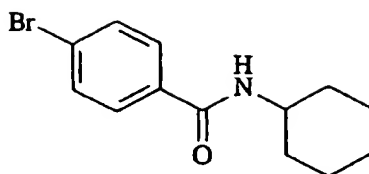
融点 ; 139-141℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.94 (6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.11-2.21 (1H, m), 2.91 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.13-3.23 (4H, m), 3.56-3.66 (4H, m), 4.43 (2H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.05 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 8.26 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 11.15-11.25 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 408 (MH<sup>+</sup>).

実施例273 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(N-シクロヘキシルアミド)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンカルボキサミド・二塩酸塩の合成

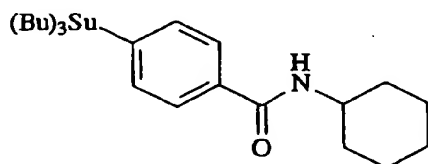
(273-1) 4-プロモ-N-シクロヘキシルベンズアミド



シクロヘキシルアミン (9.111g) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、4-ブロモベンゾイルクロライド (5.04g) / テトラヒドロフラン溶液 (30ml) を、氷冷下に加え、20分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶して、薄桃色固体の標題化合物 5.236g を得た。(収率 ; 83%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18-1.28 (2H, m), 1.38-1.46 (2H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 2.01-2.06 (2H, m), 3.80-3.40 (1H, m), 5.70-5.90 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8Hz), 7.62 (2H, d, J=8Hz).

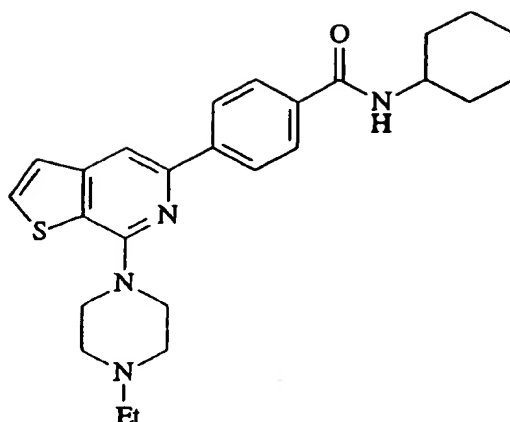
(273-2) 4-トリブチルスチルタンニル-N-シクロヘキシルベンズアミド



実施例 161-2 と同様にして、4-ブロモ-N-シクロヘキシルベンズアミド (1.129g) から、無色固体の標題化合物 798mg を得た。(収率 ; 40%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.88 (9H, t, J=7.2Hz), 1.04-2.04 (28H, m), 3.59-4.01 (1H, m), 5.95 (1H, d, J=8.4Hz), 7.52 (2H, d, J=8Hz), 7.67 (2H, d, J=8Hz).

(273-3) 7-[(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(N-シクロヘキシルアミド)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン-2-塩酸塩



実施例 161-3と同様にして、4-トリブチルスタンニル-N-シクロヘキシルベンズアミド (457mg) と 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ [2,3-c] ピリジン (228mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩を得た。(収率 ; 14%)  
塩酸塩 :

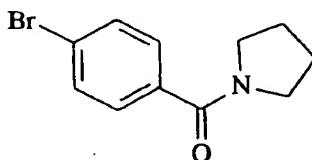
融点 ; 160-165℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.03-1.20 (1H, m), 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.27-1.35 (4H, m), 1.57-1.85 (3H, m), 3.14-3.23 (4H, m), 3.56 (2H, t,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, t,  $J=14\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.70-3.82 (1H, m), 4.43 (2H, d,  $J=14\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, s), 8.19 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 10.85-10.95 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 449 (MH $^+$ ).

#### 実施例 274 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(ピロリジニル-1-カルボニル)フェニル]チエノ [2,3-c] ピリジン・二塩酸塩の合成

##### (274-1) 4-プロモベンゾイルピロリジン

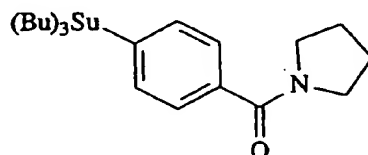


実施例 273-1と同様にして、4-プロモベンゾイルクロライド (5.027g) とピロリジ

ン (6.543g) から、無色固体の標題化合物 5.07g を得た。(収率 ; 87%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.89 (2H, qui,  $J=6.8\text{Hz}$ )、1.97 (2H, qui,  $J=6.8\text{Hz}$ )、3.41 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ )、3.63 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ )、7.40 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )、7.54 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )。

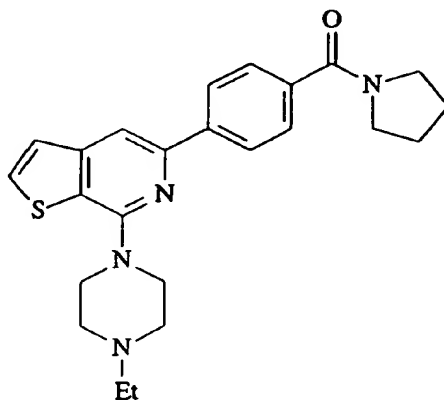
(274-2) (4-トリブチルスタンニルベンゾイル)ピロリジン



実施例 161-2 と同様にして、(4-ブロモベンゾイル)ピロリジン (1.574g) から、無色油状の標題化合物 976mg を得た。(収率 ; 53%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.88 (9H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ )、1.03-1.08 (6H, m)、1.29-1.37 (6H, m)、1.49-1.56 (6H, m)、1.84-1.99 (4H, m)、3.45 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ )、3.65 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、7.44 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7.48 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )。

(274-3) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(ピロリジニル-1-カルボニル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩



実施例 161-3 と同様にして、(4-トリブチルスタンニルベンゾイル)ピロリジン (564mg) と 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (223mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 183mg を得た。(収率 ; 57%)



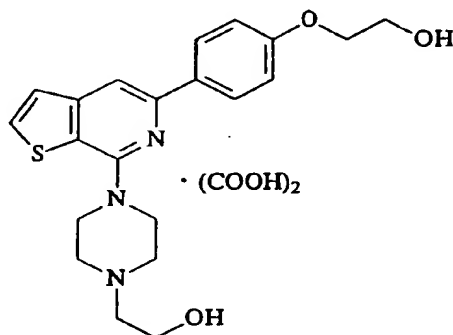
塩酸塩：

融点：143-146℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 1.76-1.90 (4H, m), 3.14-3.23 (4H, m), 3.42 (4H, t, J=6.4Hz), 3.47 (4H, t, J=6.8Hz), 3.57 (2H, d, J=8.4Hz), 3.62 (2H, d, J=12Hz), 4.42 (2H, d, J=14Hz), 7.57 (1H, d, J=5.6Hz), 8.09 (1H, d, J=5.6Hz), 8.10 (1H, s), 8.18 (2H, d, J=8.8Hz), 10.95-11.05 (1H, br-s).

ESI-Mass : 421 (MH<sup>+</sup>).

実施例 275 5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2,3-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



5-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(ピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン (139mg) を DMF (6ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (33mg) とブromo酢酸エチル (0.068ml) を加え、60℃で1時間反応させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。氷冷下、残渣にテトラヒドロフラン (10ml) と1.0Mリチウムアルミニウムヒドライド/テトラヒドロフラン溶液 (0.9ml) を加え、氷冷下で10分間反応させた。その後、水 (0.03ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (0.03ml)、水 (0.09ml) を順次加え、室温にて30分間攪拌した。残渣を濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、無色油状物 30mgを得た (収率：21%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得

た。

シュウ酸塩：

融点； 105-107℃

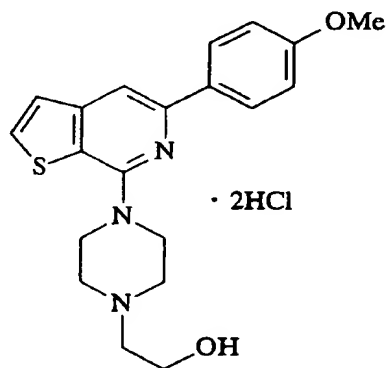
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.93 (br, 2H), 3.12 (br, 4H), 3.70 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (br, 4H), 4.05 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.51 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  400 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.66 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.69 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.82 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 4.00 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 4.15 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.01 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 276 5-(4-メトキシフェニル)-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



7-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン (920mg) に DMSO (6ml) と 4-ヒドロキシエチルピペラジン (6ml) を加え、140℃で終夜反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、黄色油状物 350mgを得た (収率；28%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の

黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点：129-131℃

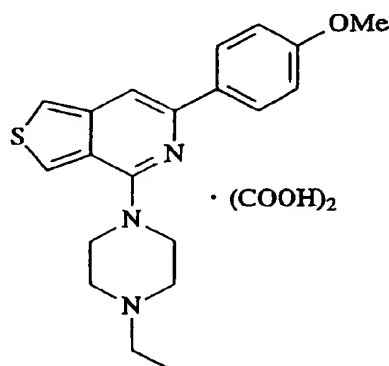
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.25-3.32 (m, 4H), 3.56-3.70 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.41 (t,  $J=14.4\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  370 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.65 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.69 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.82 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.87 (s, 3H), 6.99 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 277 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)チエノ[3,4-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例10と同様にして、4-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)チエノ[3,4-c]ピリジン (356mg) とエチルピペラジン (6ml) から標題化合物の遊離体 57mgを得た (収率 ; 13%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.12 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.

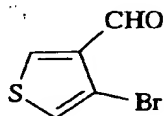
3.2 (br, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.93 (br, 4H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.46 (br, 1H).

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.73 (br, 4H), 3.85 (br, 4H), 3.87 (s, 3H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.52 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 2.7.8 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[3,4-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成

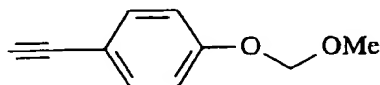
(278-1) 3-ホルミル-4-ブロモチオフェン



3,4-ジブロモチオフェン (30g) をジエチルエーテル (150ml) に溶解し、-78℃にて、2.5M n-ブチリチウム (60ml) を加えた。その後、DMF (14ml) / ジエチルエーテル溶液 (50ml) を加え、加熱還流下、3時間攪拌した。反応液を1N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル系) で精製して、無色油状化合物 14.7g を得た (収率; 62%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 7.37 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.17 (d, J=3.6Hz, 1H), 9.96 (s, 1H).

(278-2) 4-メトキシメトキシ-1-エチニルベンゼン



パラヨードフェノール (25g) を DMF (100ml) に溶解し、カリウムt-ブトキシド (25g) とメトキシメチルクロライド (13ml) を加え、60℃で終夜反応させた。この反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗浄、乾燥、

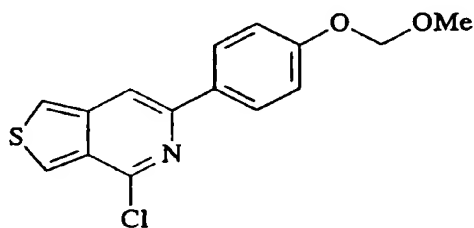
減圧濃縮し、シリカゲルショートカラムを通して、油状の4-メトキシメトキシ-1-ヨードベンゼン 26.5gを得た(収率; 88%)。

この油状物(26.5g)に、トリメチルシリルアセチレン(28ml)、ピリジン(50ml)、トリエチルアミン(100ml)、CuI(0.35g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.7g)を加え、60℃で終夜反応させた。この反応溶液を1N塩酸中に注ぎ、有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、減圧濃縮し、油状物を得た。

この油状物をメタノール溶液(90ml)に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、1時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、溶媒を減圧留去して、黄色油状の標題化合物 11.4gを得た。(収率; 70%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 3.00(s, 1H), 3.47(s, 3H), 5.18(s, 2H), 6.98(d, J=8.8Hz, 2H), 7.42(d, J=8.8Hz, 2H).

(278-3) 4-クロロ-6-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]チエノ[3,4-c]ピリジン



3-ホルミル-4-ブロモチオフェン(14.7g)をDMF(100ml)に溶解し、トリエチルアミン(100ml)、CuI(0.25g)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5g)と4-メトキシメトキシ-1-エチニルベンゼン(11.4g)を加え、70℃で終夜反応させた。反応液をセライト濾過した後、1N塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、無色油状の3-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチニル-4-ホルミルチオフェン 12.8gを得た(収率; 47%)

この油状物(12.8g)をエタノール(150ml)に溶解し、水(50ml)と塩酸ヒドロキシ

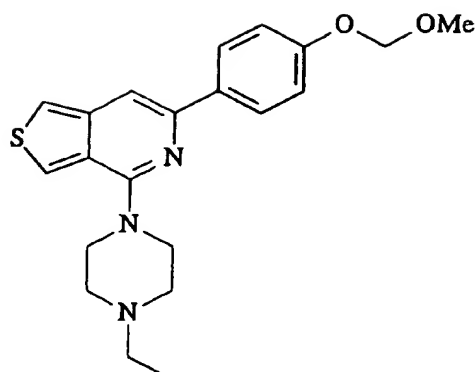
ルアミン (4.9g)、酢酸ナトリウム (7.7g) を加え、3時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、乾燥、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、茶色油状の3-([4-(メトキシメトキシ)フェニル]エチニル)-4-ホルミルチオフェンオキシム 10.5gを得た。(収率 ; 77%)

この茶色油状物 (10.5g) をn-ブタノール (100ml) に溶解し、水 (25ml) と炭酸カリウム (7.5 g) を加え、加熱還流下、終夜反応させた。この反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、乾燥、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製して、黄色油状の6-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]チエノ [3,4-c] ピリジン N-オキシド 2.6gを得た。(収率 ; 25 %)

この黄色油状物 (2.6g) をクロロホルム (100ml) に溶解し、ジイソプロピルアミン (16 ml) とオキシ塩化リン (1.7ml) を加え、加熱還流下、20分間反応させた。この反応液を氷冷した後、メタノールを加えて減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチル層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、無色油状の標題化合物 1.1gを得た。(収率 ; 39 %)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.50 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

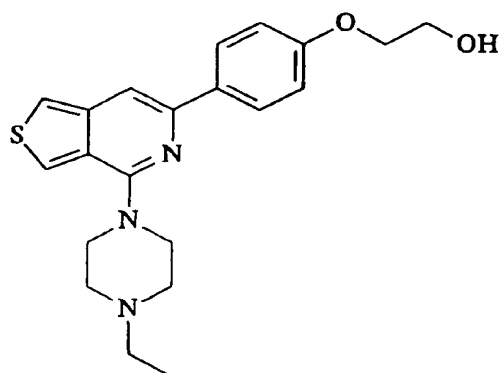
(278-4) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシメトキシフェニル)チエノ [3,4-c] ピリジンまたは下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



実施例1と同様にして、4-クロロ-6-(4-メトキシメトキシフェニル)チエノ[3,4-c]ピリジン(1.1g)、炭酸カリウム(1g)、エチルピペラジン(0.8ml)とDMF(10ml)から、黄色油状物 695mgを得た。(収率 ; 51 %)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.53 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.56 (s, 3H), 3.84 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 5.22 (s, 2H), 7.10 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (dd,  $J=3.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

(278-5) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[3,4-c]ピリジンまたは下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(メトキシメトキシ)フェニル]チエノ[3,4-c]ピリジン(695mg)をエタノール(10ml)に溶解し、5N塩酸水溶液(1ml)を加えて、

加熱還流下、1時間反応させた。この反応液を1N水酸化ナトリウム水溶液で中性した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄、乾燥、減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール）で精製して、黄色油状の4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,4-c]ピリジン 70mgを得た。（収率；11 %）

4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,4-c]ピリジン (70mg) をDMF (10ml) に溶解し、2-ブロモエトキシ (1-ブチル) ジメチルシラン (300mg) と60%水素化ナトリウム (33mg) を加えて、60℃で終夜反応させた。この反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗浄、乾燥、減圧濃縮して、油状の4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-[2-(1-ブチル)ジメチルシリルオキシエトキシ]フェニル]チエノ[3,4-c]ピリジンを得た。これをテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、1.0Mテトラブチルアンモニウムフルオライド／テトラヒドロフラン溶液 (5ml) を加え、室温で1時間攪拌した。この反応溶液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル系）で精製して、無色油状物 18 mgを得た（収率；23 %）。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩：

融点；130℃（分解）

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.19 (br, 4H), 3.39 (br, 6H), 3.74 (br, 2H), 4.04 (t, J=4.8Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.94 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.48 (d, J=2.8Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>.

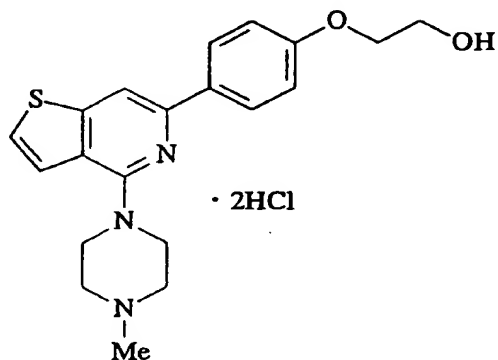
遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.58 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br, 4H), 3.89 (br, 4H), 3.99 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.15 (t, J=4.0Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.8



Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.53 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 279 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例289-6と同様にして、4-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジンとN-メチルピペラジンから得た、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン(413mg)をDMF(10ml)に溶解し、炭酸カリウム(526mg)と2-ブロモエタノール(0.18ml)を加えた。80℃にて2日間攪拌した後、反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル系)で精製して、黄色油状物 202mgを得た(収率; 43%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物を黄色結晶として得た。

塩酸塩:

融点: 148-150℃

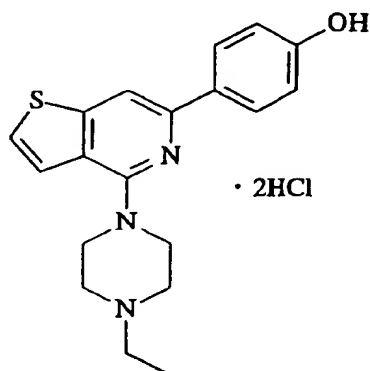
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 2.85 (d, J=4.4Hz, 3H), 3.27-3.33 (m, 2H), 3.47-3.55 (m, 4H), 3.75 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.00-4.06 (m, 2H), 4.21 (d, J=13.2Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.61 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.18 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 370 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.39 (s, 3H), 2.66 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.69 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.99 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 4.14 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 7.00 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 280 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン (1.85g) を48%臭化水素酸 (15ml) に溶解し、加熱還流下で6時間反応させた。反応液を氷冷した後、8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にし、28%アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮して得た結晶を、ヘキサン、次いでジエチル／エーテルで洗浄後、乾燥し、白色結晶 1.44gを得た (収率 ; 81%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物を白色結晶として得た。

塩酸塩：

融点 ; 173-175℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.13-3.30 (m, 4H), 3.49-3.60 (m, 4H), 4.19 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 6.88 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.11 (s, 1H).

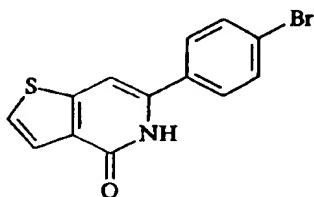
MS (FAB)  $m/z$  340 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.06 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.41 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.59 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.54 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 6.84 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.48 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 9.64 (s, 1H).

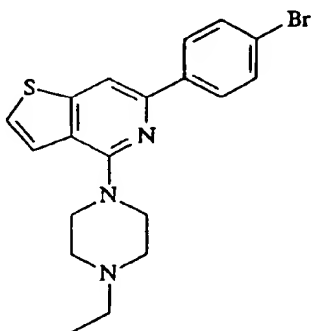
実施例 28.1 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・シュウ酸塩

(281-1) 6-(4-ブロモフェニル)-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン



N-メチル-2-メチルチオフェン-3-カルボン酸アミド (13.0g) のテトラヒドロフラン (130ml) 溶液に、 $-70^\circ\text{C}$  で 2.5M ブチルリチウム (74ml) を滴下した。反応液を  $-70^\circ\text{C}$  で 2 時間攪拌した後、4-ブロモベンゾニトリル (15.3g) を一度に加えた。ドライアイス/アセトン浴をはずし、反応混合物を室温に戻した。3 時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液とエーテルを加え、混合物をさらに 1 時間攪拌した。析出した白色沈殿物をろ取し、水、エーテル、 $n$ -ヘキサンの順に洗浄した。これを乾燥して標題化合物 4.9g を得た。(収率: 19%)

(281-2) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ブロモフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン

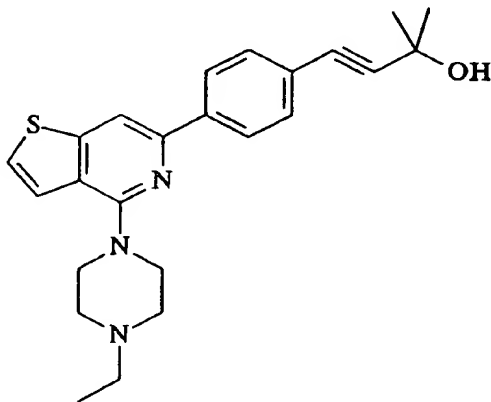


6-(4-ブロモフェニル)-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン (4.87g) をオキシ塩化リン (30ml) に加え、100℃で3時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、4-クロロ-6-(4-ブロモフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジンを得た。

次いでこれを、N-エチルピペラジン (50ml) と100℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に炭酸カリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡褐色油状の標題化合物 3.76gを得た。(収率; 58.8%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.16 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.53 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.68 (4H, br), 3.71 (4H, br), 7.37 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, s), 7.96 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

(281-3) 6-[4-(3,3-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル]-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジンまたは下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物

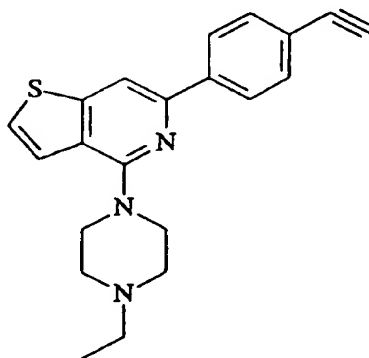


6-(4-ブロモフェニル)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン (0.96g) を、2-メチル-3-ブチン-2-オール (0.26g)、ピリジン (15ml)、トリエチル

アミン (30ml) 中で、ビストリフェニルホスフィンジクロリド (48mg)、トリフェニルホスフィン (174mg)、ヨウ化第一銅 (46mg) の存在下、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 0.80gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 1.63 (6H, s) , 2.53 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.68 (4H, br) , 3.70 (4H, br) , 7.36 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 7.41 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 7.47 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 7.78 (1H, s) , 8.03 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) .

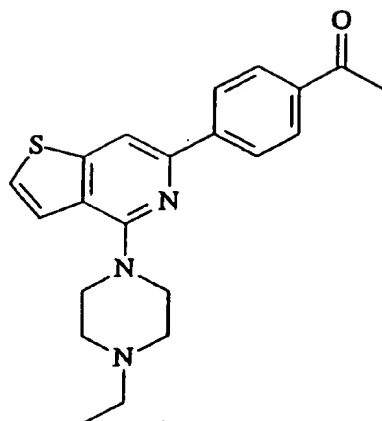
(281-4) 6-(4-エチニルフェニル)-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン



6-[4-(3,3-ジメチル-3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル]-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン (0.80g) を1-ブタノール (15ml) に溶解し、水酸化カリウム (0.47g) を加えて20分加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をエーテルに溶解し、NH-シリカゲルを通してろ過し、ろ液を濃縮して淡黄色油状の標題化合物 0.59gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.53 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.68 (4H, br) , 3.13 (1H, s) , 3.70 (4H, br) , 7.37 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 7.41 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 7.58 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 7.80 (1H, s) , 8.06 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) .

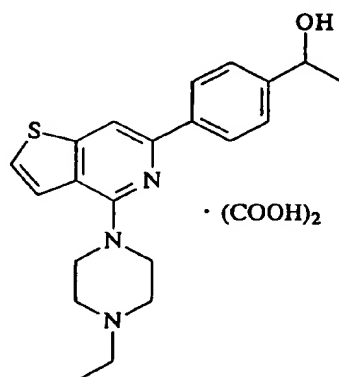
(281-5) 6-(4-アセチルフェニル)-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]

ピリジン

6-(4-エチルフェニル)-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン (0.59g) を、ギ酸 (15ml) 中、100℃ で12時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、炭酸カリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 0.37gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (2H, q, J=7.2Hz), 2.64 (3H, s), 2.73 (4H, br), 3.13 (1H, s), 3.73 (4H, br), 7.40-7.43 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.10 (2H, d, J=8.4Hz).

(28)-6) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン



6-(4-アセチルフェニル)-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [3,2-c]ピリジン (0.37g) をメタノール (10ml) に溶解し、テトラヒドロホウ酸ナトリウム (50mg) を室温で加え、30分反応させた。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥して濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 0.31g を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.34 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 2.54 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.96 (q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.78 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法に従ってシュウ酸塩とし、白色粉末の標題化合物 0.29g を得た。

シュウ酸塩:

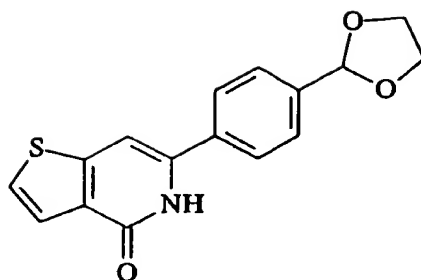
融点: 134-135°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.36 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 3.11 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.31 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 4.78 (q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.22 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  368 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 282 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]チエノ [3,2-c]ピリジン・シュウ酸塩

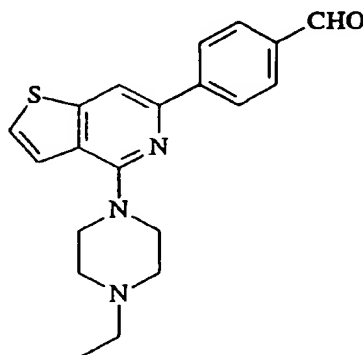
(282-1) 6-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-5H-チエノ [3,2-c]ピリジン-4-オン



N-メチル-2-メチルチオフエン-3-カルボン酸アミド (18.5g) のテトラヒドロフラン (350ml) 溶液に、 $-70^{\circ}\text{C}$  で、2.5M n-ブチルリチウム (100ml) を滴下した。反応液を $-70^{\circ}\text{C}$  で1.5時間攪拌した後、4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ベンゾニトリル (20.9g) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液を一度に加えた。ドライアイス/アセトン浴をはずし、反応混合物を室温に戻した。3時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離、水洗し、乾燥した。ろ液を濃縮し、得られた固体を酢酸エチル、テトラヒドロフラン/エーテル、n-ヘキサンの順に洗浄した。これを乾燥して、白色結晶の標題化合物 6.24gを得た。(収率 ; 31.7%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.94-4.10 (4H, m), 5.79 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.48-7.56 (3H, m), 7.63 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 11.67 (1H, br-s).

(282-2) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ホルミルフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン



6-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)フェニル]-5H-チエノ[3,2-c]ピリジン-4-オン

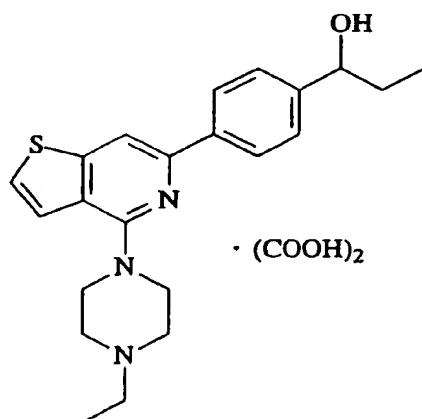


(6.2g)にオキシ塩化リン(22.7g)を室温に加え、70℃で2時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、乾燥した。溶媒を減圧下留去して4-クロロ-6-[4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]-5H-チエノ[3,2-c]ピリジンを得た。

次いでこれを、N-エチルピペラジン(40ml)と120℃で12時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を2N塩酸水(100ml)で抽出し、50℃で1時間処理した。反応液を冷却し、8N水酸化ナトリウム水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(トルエン/アセトン系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物 0.40gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.54 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 10.07 (s, 1H).

(282-3) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン



4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ホルミルフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン(0.20g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、3Mエチルマグネシウムブロミド/ジエチルエーテル溶液(0.5ml)を加え、室温で30分反応させた。反応液に塩化アン

モニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥し、NH-シリカゲルを通してろ過、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を濃縮して、白色結晶の標題化合物 0.17gを得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.74-1.90 (m, 2H), 2.54 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.64 (m, 1H), 7.34 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

常法により、遊離体をシュウ酸塩とし、白色粉末状の標題化合物 0.16gを得た。

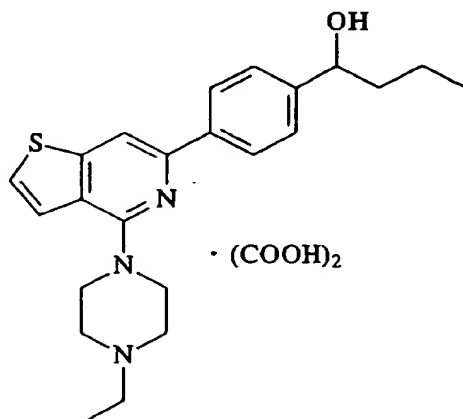
シュウ酸塩：

融点； 130-131℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.84 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.23 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 1.59-1.70 (m, 2H), 3.07 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.27 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 4.48 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.12 (s, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  382 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 283 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシブチル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例 282-2 で得た 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ホルミルフェニル)チ

エノ [3, 2-c] ピリジン (0.20g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、2M n-プロピルマグネシウムブロミド/ジエチルエーテル溶液 (1.0ml) を加え、室温で30分反応させた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥し、NH-シリカゲルを通してろ過した後、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を濃縮して、白色固体の標題化合物 0.16gを得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 0.95 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.16 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 1.28-1.53 (m, 2H), 1.63-1.89 (m, 2H), 2.53 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 4.76 (m,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を、常法によりシュウ酸塩とし、白色粉末状の標題化合物を得た (0.14g)。

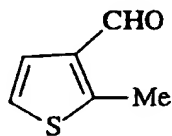
シュウ酸塩:

融点: 135-136°C

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 0.85 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.20-1.68 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 4.57 (m, 1H), 7.39 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.19 (s, 1H).

実施例 284 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[3-(2-ヒドロキエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン・二塩酸塩の合成

(284-1) 2-メチル-3-チオフェンカルボキシアリデヒド

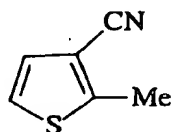


2-(チオフェン-3-イル)-1, 3-ジオキサラン (5.076g) をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解し、窒素雰囲気下、-20°C で 2.5M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (13ml) を加えて 1 時間半攪拌した後、-70°C でヨウ化メチル (2.6ml) を反応混合物に加え、

30分間撹拌した。その後冷浴を取り除き、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、1N塩酸 (30ml) を加えて室温で1時間撹拌した。ここから酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、蔞黄色油状の標題化合物 3.258gを得た。(収率 ; 81%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.79 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 10.04 (1H, s).

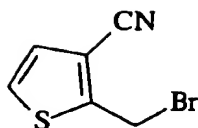
(284-2) 2-メチル-3-シアノチオフェン



2-メチル-3-チオフェンカルボキシアルデヒド (3.258g) をエタノール (50ml) に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.515g) と酢酸ナトリウム (4.266g) の水溶液 (25ml) を加えて、70℃で25分間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (20ml) に溶解し、トリエチルアミン (8ml) を加え、窒素雰囲気下撹拌しながら、-70℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (6ml) を滴下した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、褐色油状の標題化合物 2.108gを得た。(収率 ; 65%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.67 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ).

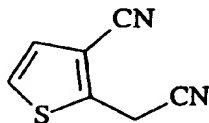
(284-3) 2-ブロモメチル-3-シアノチオフェン



2-メチル-3-シアノチオフェン (2.108g) をベンゼン (30ml) に溶解し、N-ブロモコ  
 はく酸イミド (4.8g) と 70% 過酸化ベンゾイル (202mg) を加え、80℃ で 2 時間 攪拌 した。  
 反応混合物を冷却し、析出物を濾去後、酢酸エチルで希釈した。飽和重曹水で洗  
 浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色油状の標題化合物 2.746g を得た。  
 (収率 ; 82%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.80 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=5.4Hz), 7.39 (1H, d, J  
 =5.4Hz).

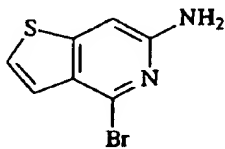
(284-4) 2-シアノメチル-3-シアノチオフェン



2-ブロモメチル-3-シアノチオフェン (2.746g) をトルエン (40ml) に溶解し、シア  
 ン化ナトリウム (2.002g) / 水 (15ml) 溶液を加えて、80℃ で一晩 攪拌 した。反応混  
 合物を酢酸エチルで希釈して、飽和重曹水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、  
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製し  
 て、薄黄色固体の標題化合物 823mg を得た。(収率 ; 43%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 4.13 (2H, s), 7.23 (1H, d, J=5.2Hz), 7.41 (1H, d, J  
 =5.2Hz).

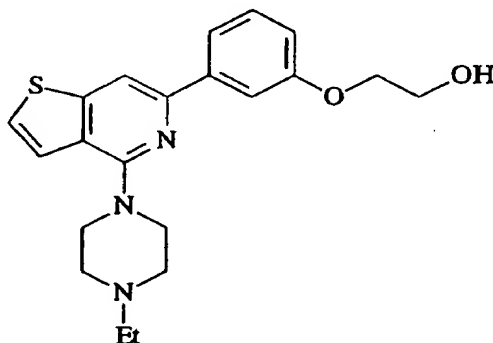
(284-5) 6-アミノ-4-ブロモチエノ [3,2-c] ピリジン



2-シアノメチル-3-シアノチオフエン (823mg) を 25% 臭化水素酢酸溶液 (30ml) に加え、氷冷下、90 分間攪拌した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色固体の標題化合物 894mg を得た。 (収率 ; 70%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 4.49 (2H, br-s), 6.85 (1H, d, J=0.8Hz), 7.14 (1H, d, J=5.6Hz), 7.25 (1H, dd, J=5.6Hz, 0.8Hz).

(284-6) 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[3-(2-ヒドロキエトキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・二塩酸塩



6-アミノ-4-ブロモチエノ[3,2-c]ピリジン (894mg) を実施例 245-1 と同様に処理して、4,6-ジブロモチエノ[3,2-c]ピリジンと 4,6,7-トリブロモチエノ[3,2-c]ピリジンの混合物 (6:4) を得た。続いてこの混合物を実施例 245-2 と同様の操作を行い、さらに酢酸 3-トリブチルスタンニルフェノキシエチルエステル (394mg) と実施例 300-4 と同様に処理した。次いで反応混合物を N,N-ジメチルホルムアミド (15ml) に溶解し、t-ブチルジメチルシリルクロライド (241mg) とイミダゾール (136mg) を加えて、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (12ml) に溶解し、窒素雰囲気下、-70℃ で 2.5M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (480ml) を加え 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、

乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、無色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 288mgを得た。(収率 ; 15%)

塩酸塩:

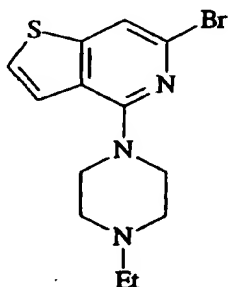
融点 ; 125-130℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 3.13-3.27 (4H, m), 3.47-3.62 (4H, m), 3.74 (2H, t, J=5Hz), 4.07 (2H, t, J=5Hz), 4.20 (2H, d, J=13.6Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.4Hz), 7.37 (1H, t, J=8.2Hz), 7.63 (1H, d, J=5.6Hz), 7.70 (1H, d, J=2.4Hz), 7.71 (1H, d, J=8.4Hz), 7.83 (1H, d, J=5.6Hz), 8.28 (1H, s), 11.00-11.10 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 384 (MH<sup>+</sup>).

実施例 285 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成

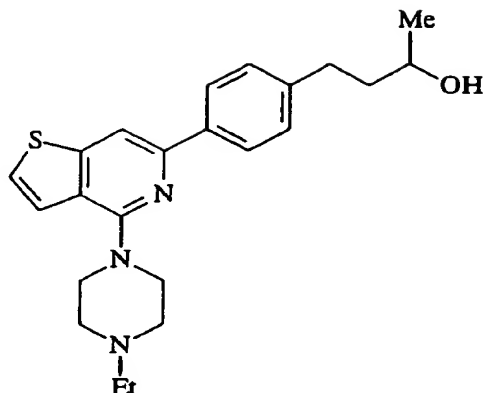
(285-1) 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-ブロモチエノ[3,2-c]ピリジン



2-シアノメチルチオフェン-3-カルボン酸 (2.33g) を、実施例 300-1 と同様に処理して、黄色油状の標題化合物 183mgを得た。(収率 ; 4%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.14 (3H, t, J=7.2Hz), 2.50 (2H, q, J=7.2Hz), 2.63 (4H, t, J=5Hz), 3.66 (4H, t, J=5Hz), 7.30 (1H, d, J=5.6Hz), 7.35 (1H, d, J=5.6Hz), 7.38 (1H, d, J=0.8Hz), 7.43 (1H, d, J=0.8Hz).

(285-2) 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]

チエノ [3, 2-c] ピリジン・塩酸塩

実施例 167-3 と同様にして、4-[3-((1-ブチルジメチルシリルオキシ)ブチル)-1-プロモベンゼン (889mg) と 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-プロモチエノ [3, 2-c] ピリジン (183mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 98mg を得た。  
(収率 ; 33%)

塩酸塩 :

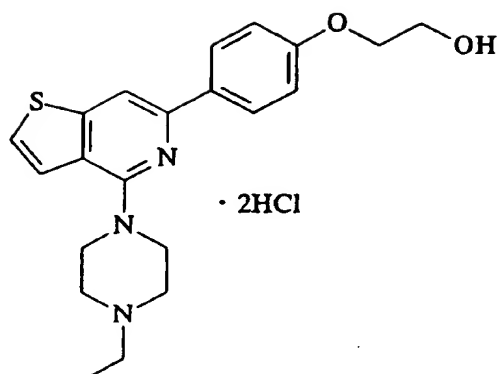
融点 ; 122-124℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.08 (3H, d, J=6.4Hz), 1.29 (3H, t, J=7.2Hz), 1.58-1.66 (2H, m), 2.57-2.74 (2H, m), 3.14-3.25 (4H, m), 3.49-3.62 (5H, m), 4.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, d, J=5.2Hz), 7.80 (1H, d, J=5.2Hz), 8.03 (2H, d, J=8.8Hz), 8.2 (1H, s), 11.00-11.10 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 396 (MH<sup>+</sup>).

実施例 286 (4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン・二塩酸塩の合成





実施例289-7で得た4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン(1.01g)をDMF(4ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(0.16g)を加えた。水素の発生終了後、2-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルブロミド(1.43g)を加え、50℃で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣をTHF(10ml)に溶解し、1.0M-テトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオリド/THF溶液(1.75ml)を加え、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルと水に分配し、生成物を有機層から2N塩酸で抽出した。水層を2N水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)およびNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、無色油状の標題化合物の遊離体 0.475gを得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.16(t, J=7.2Hz, 3H), 2.09(br-s, 1H), 2.53(q, J=7.2Hz, 2H), 2.70(t, J=4.8Hz, 4H), 3.70(t, J=4.8Hz, 4H), 4.00(br-t, 2H), 4.15(t, J=4.4Hz, 2H), 7.00(d, J=9.0Hz, 2H), 7.32(d, J=5.6Hz, 1H), 7.39(dd, J=0.8, 5.6Hz, 1H), 7.72(d, J=0.8Hz, 1H), 8.05(d, J=9.0Hz, 2H).

得られた遊離体を、常法により塩酸塩とし、淡黄色粉末状の標題化合物 0.565gを得た。

塩酸塩:

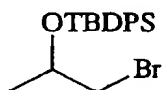
融点： 128-129℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.28 (m, 4H), 3.50 (br-t, 2H), 3.60 (br-d, 2H), 3.75 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.05 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.22 (br-d, 2H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.76 (br-s, 1H).

MS (ESI) m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 287 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエノ [3,2-c]ピリジンの合成

(287-1) 1-ブromo-0-(1-ブチル)ジフェニルシリル-2-プロパノール

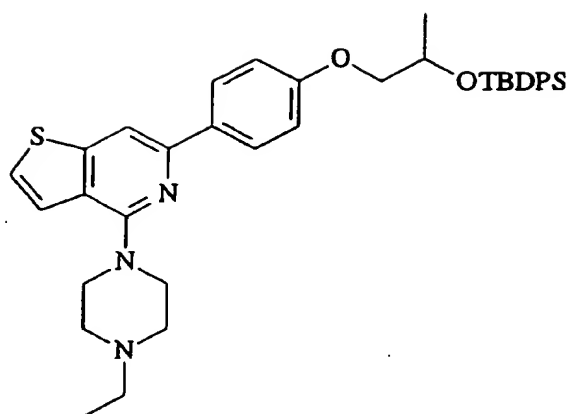


[式中、TBDSは、(1-ブチル)ジフェニルシリル基を意味する。]

J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 5556. に従って合成した2-(1-ブチル)ジフェニルシリルオキシプロパノール 5.27g (16.8mmol)、トリフェニルホスフィン 4.40g (1.0当量)、ピリジン 2.03ml (1.5当量)、乾燥THF (50 ml)の溶液を、氷冷下撹拌した。ここに臭素 0.864ml (1.0当量)を滴下し、さらに50分間撹拌した。酢酸エチルと水を加えて撹拌し、有機層を分液した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系)で精製した。得られた生成物にn-ヘキサンを加えて溶解し、不溶物を濾去した。溶媒を減圧溜去して、無色油状の標題化合物 5.706gを得た。(収率; 90 %)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.07 (s, 9H), 1.22 (d, J=6.0Hz, 3H), 3.25 (dd, J=6.4, 10.0Hz), 3.31 (dd, J=4.4, 10.0Hz), 3.96-4.03 (m, 1H), 7.36-7.46 (m, 6H), 7.66-7.71 (m, 4H).

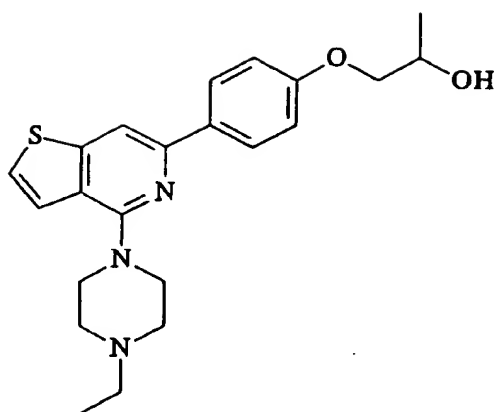
(287-2) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-(1-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル]チエノ [3,2-c]ピリジン



66%-水素化ナトリウム 0.26g (1.2当量)をn-ヘキサンで洗い、DMF 1mlに懸濁させて、氷冷下撹拌した。ここに 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン 2.00g (5.88mmol)をDMF 20mlに溶解して加え、室温で45分間撹拌した。ここに1-ブロモ-0-(1-ブチル)ジフェニルシリル-2-プロパノール 4.44g (2.0当量)をDMF 15mlに溶解して加え、窒素雰囲気下、50℃で18時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧溜去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒/酢酸エチル系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物 3.38gを得た。(収率; 90%)。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.08 (s, 9H), 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.70 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.70 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.81 (dd, J=5.4, 9.2Hz, 1H), 3.97 (dd, J=6.0, 9.2Hz, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 7.80 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.34-7.45 (m, 7H), 7.70-7.74 (m, 5H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 2H)。

(287-3) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン



4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-(1-ブチルジフェニルシリルオキシプロポキシ)フェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン 3.38g (5.31mmol)をTHF 20mlに溶解し、室温で攪拌した。ここに1.0M-フッ化テトラブチルアンモニウム/THF溶液 10.6ml (2.0当量)を加え、さらに8時間攪拌した。溶媒を減圧下去し、残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。水で3回、飽和食塩水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧溜去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル系)で精製し、無色油状の標題化合物 1.65gを得た。

(収率 ; 78 %)

これを常法により塩酸塩とし、(エタノール/ジイソプロピルエーテル/水)から再沈殿させて、淡黄色粉末状の標題化合物塩酸塩 1.91gを得た。

塩酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.28 (m, 4H), 3.49 (br-t, 2H), 3.60 (br-d, 2H), 3.83-3.91 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.21 (br-d, 2H), 7.04 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.07-8.11 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 10.72 (br-s, 1H).

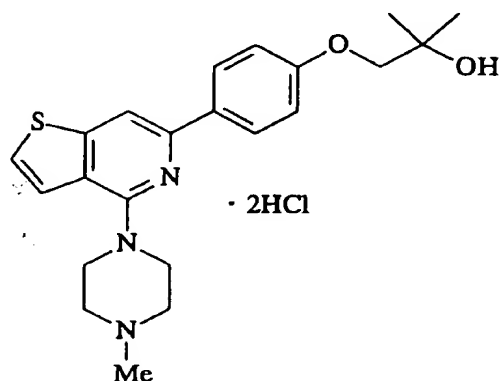
MS (FAB)  $m/z$  398 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.31 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 2.5

3 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.70 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.86 (dd,  $J=8.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (dd,  $J=3.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.20-4.27 (m, 1H), 6.99 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J=0.4, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 288 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシ)プロポキシフェニル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン (543mg) を DMF (20ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (87mg) を加えた。室温にて30分間攪拌した後、0℃でプロモ酢酸エチル (0.185ml) を加え、15分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣を THF (30ml) に溶解して、氷冷下、3.0Mメチルマグネシウムブロミド／エーテル溶液 (3.3ml) を加え、室温で1.5時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル系) で精製して、無色油状物 209mgを得た (収率 ; 31%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物を黄色結晶として得た。

塩酸塩：

融点 ; 135-138℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (s, 6H), 2.86 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.45 (t,  $J=13.2\text{Hz}$ , 2H), 3.54 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (s, 2H), 4.21 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=$

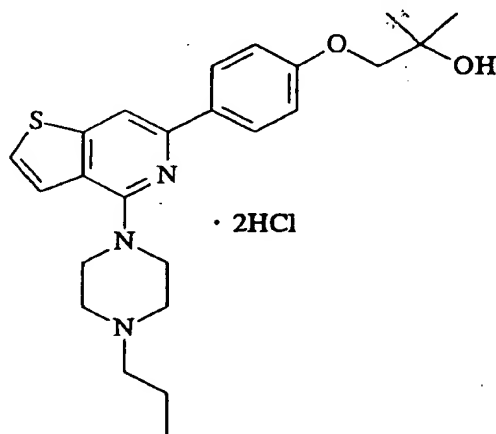
8.8Hz, 2H), 8.18 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  398 (M+H)  $^{+}$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.37 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.66 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.69 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.86 (s, 2H), 7.00 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (d, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.38 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 289 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシ)プロポキシフェニル]-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例289と同様にして、4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン(603mg)と、プロモ酢酸エチル(0.18ml)および3.0Mメチルマグネシウムブロミド(1.6ml)から、黄色化合物 240mgを得た(収率; 35%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点: 133-135℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.23 (s, 6H), 1.70-1.81 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 4H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.19 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.18 (s, 1H).

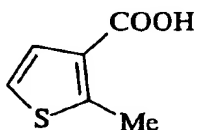
MS (FAB)  $m/z$  426 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>);  $\delta$  (ppm) 0.95 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.37 (s, 6H), 1.56-1.61 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 2H), 2.68 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.69 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.86 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 2H).

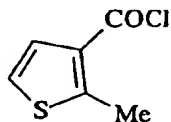
実施例 290 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシ)プロポキシフェニル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン・二塩酸塩の合成

(290-1) 2-メチル-3-チオフエンカルボン酸



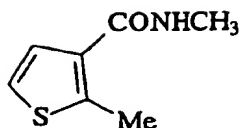
1.5M-リチウムジイソプロピルアミド/シクロヘキサン溶液 (600ml) と THF (300ml) の溶液に、激しく攪拌しながら、3-チオフエンカルボン酸 (50.0g) / THF (150ml) 溶液を、-70℃で滴下した。そのまま反応混合物を-70℃で2時間攪拌した後、ヨウ化メチル (60.0g) を滴下し、ドライアイス/アセトン浴を外して終夜反応させた。反応液に5N塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗し、乾燥、減圧濃縮して標題化合物 54gを得た。

(290-2) 2-メチル-3-チオフエンカルボン酸クロリド



2-メチル-3-チオフエンカルボン酸 (54g) を塩化チオニル (100ml) と、60℃で1.5時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣にTHF (100ml×2) を加え、過剰の塩化チオニルを留去して、標題化合物 60.5gを得た。

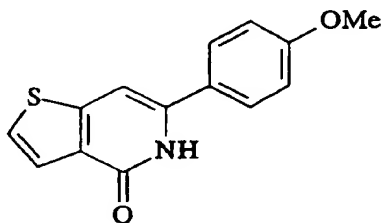
(290-3) N-メチル-2-メチルチオフエン-3-カルボン酸アミド



40%メチルアミン水溶液 (400ml) に、2-メチル-3-チオフェンカルボン酸クロリド (60.5g) / THF (300ml) 溶液を0℃で滴下した。酢酸エチル (2l) を加え、有機層を、水、5N塩酸水、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、乾燥、減圧濃縮した。残渣をn-ヘキサンから結晶化して、白色粉末状の標題化合物 43.5gを得た。(収率 ; 71.8%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.70 (3H, s), 2.96 (3H, d, J=7.2Hz), 5.82 (1H, br), 7.03 (1H, d, J=5.2Hz), 7.08 (1H, d, J=5.2Hz).

(290-4) 6-(4-メトキシフェニル)-5H-チエノ [3,2-c] ピリジン-4-オン

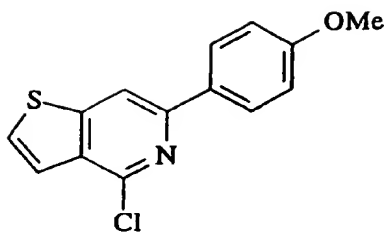


N-メチル-2-メチルチオフェン-3-カルボン酸アミド (36.0g) の THF (500ml) 溶液に、-70℃で2.5M n-BuLi / THF溶液 (200ml) を滴下した。反応液を-70℃で2時間攪拌した後、アニソニトリル (31.0g) を一度に加えた。ドライアイス / アセトン浴をはずし、反応混合物を室温に戻した。3時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液とエーテルを加えて、混合物をさらに1時間攪拌した。析出した白色沈殿物をろ取し、水、エーテル、n-ヘキサンの順に洗浄した。これを乾燥して標題化合物 17.9gを得た。(収率 ; 30%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 3.81 (3H, s), 7.04 (2H, d, J=8.4Hz), 7.15 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.73 (2H, d, J=8.4Hz).

(290-5) 4-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)チエノ [3,2-c] ピリジン

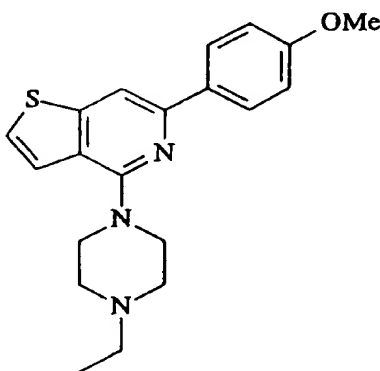




6-(4-メトキシフェニル)-5H-チエノ [3, 2-c] ピリジン-4-オン (9.1g) をオキシ塩化リン (90g) に加え、120℃で3時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、白色粉末状の標題化合物 6.6gを得た。(収率 ; 73%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 3.86 (3H, s), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 (2H, m), 8.01 (2H, d, J=8.8Hz), 8.06 (1H, s).

(290-6) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

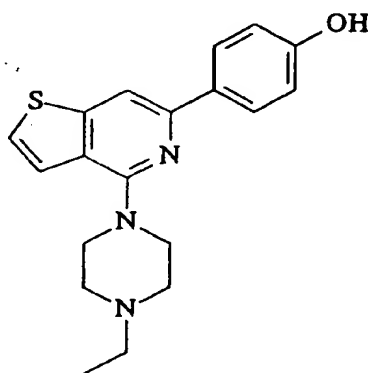


4-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)チエノ [3, 2-c] ピリジン (6.6g) とN-エチルピペラジン (30ml) の混合物を、130℃で2時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に炭酸カリウムと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡褐色油状の標題化合物 5.2gを得た。(収率 ; 61.5%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.55 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.72 (4H, br) , 3.71 (4H, br) , 6.99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.32 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ) , 7.38 (1H, dd,  $J=6.0, 0.8\text{Hz}$ ) , 7.73 (1H, d,  $J=0.8\text{Hz}$ ) , 8.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) .

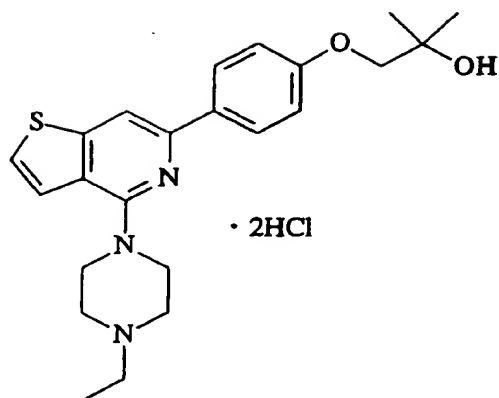
(290-7) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン



4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン (5.2g) を48%臭化水素酸 (50ml) に溶解し、130℃で1.5時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、炭酸カリウムでアルカリ性としクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、薄茶色粉末状の標題化合物 4.0gを得た。(収率 ; 80%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.21 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.62 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 7.82 (4H, br) , 3.76 (4H, br) , 6.92 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 7.33 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 7.37 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ) , 7.73 (1H, s) , 7.99 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) .

(290-8) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシ)プロポキシフェニル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩



4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-(2-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン (1.10g) を DMF (30ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (0.18g) を加えた。水素の発生終了後、プロモ酢酸エチル (0.55g) を加え、0℃で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮した。残渣を THF (30ml) に溶解し、氷冷下に 3M メチルマグネシウムブロミド/エーテル溶液 (3.3ml) を加え、室温で 1.5 時間反応させた。反応液を酢酸エチルと水に分配し、有機層から 2N 塩酸で抽出した。水層を 2N 水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで逆抽出した。有機層を水洗、乾燥、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) および NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製して、無色油状の標題化合物の遊離体 0.71g を得た。(収率 ; 53.2%)

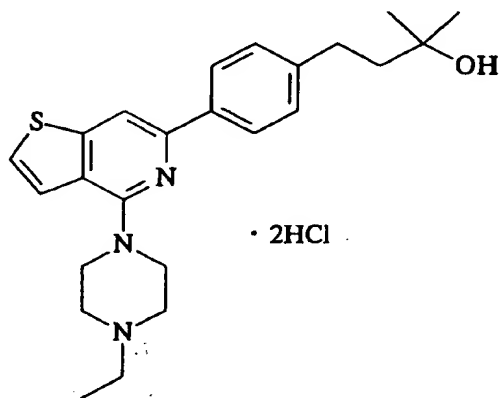
これを常法により塩酸塩とし、淡黄色粉末状の標題化合物 0.72g を得た。

塩酸塩 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.40 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.50 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.97 (br-d, 2H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.55 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.71 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.91-7.96 (m, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.8Hz, 2H), 10.92 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 2.9.1 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・二塩酸塩の合成



6-(4-ブロモフェニル)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン (1.265g) と 2-メチル-3-ブチン-2-オール (915  $\mu$ l) を、DMF (12ml) とトリエチルアミン (20ml) 中で、ビストリフェニルホスフィンジクロリド (44mg)、トリフェニルホスフィン (165mg) およびヨウ化第一銅 (22mg) の存在下、1.5時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の6-[4-(3-メチル-3-ヒドロキシ-1-ブチニル)フェニル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン (0.414g) を得た。

6-[4-(3-メチル-3-ヒドロキシ-1-ブチニル)フェニル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン (0.299g) をベンゼン (30ml) / THF (15ml) 混合液に溶解し、クロロトリストリフェニルホスフィンロジウムを触媒として水素添加反応を行った。反応液をろ過、メタノールで洗浄し、ろ液を濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン 0.097gを得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.31 (s, 6H), 1.81-1.85 (m, 2H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 2.73-2.77 (m, 2H), 3.70 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J=0.8, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

これを常法により塩酸塩とし、標題化合物を淡黄色粉末として得た (0.72g)。

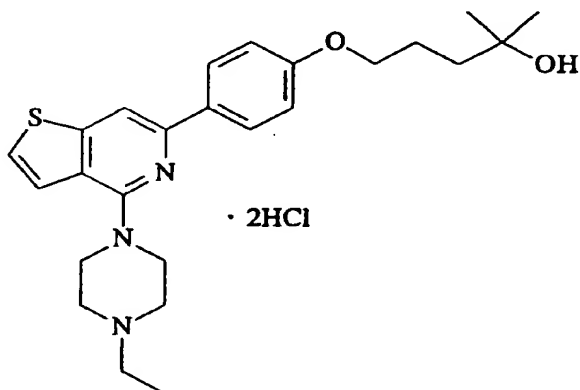
塩酸塩：

融点； 116-117.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (s, 6H), 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 4H), 3.51 (br-t, 2H), 3.60 (br-d, 2H), 4.22 (br-d, 2H), 7.30 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.22 (s, 1H), 10.80 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  410 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 292 6-[4-(4-メチル-4-ヒドロキシベンチルオキシ)フェニル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例289と同様にして、4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン (816mg) と、エチル-4-ブロモブチレート (0.42ml) および3.0Mメチルマグネシウムブロミド/THF溶液 (1.3ml) から、黄色化合物 359 mgを得た (収率；55%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結

品を得た。

塩酸塩：

融点； 116-118℃

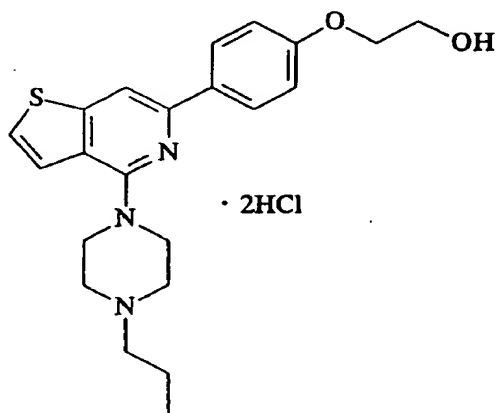
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.12 (s, 6H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.48-1.52 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 3.17-3.28 (m, 4H), 3.48 (t, J=12.0Hz, 2H), 3.58-3.62 (m, 2H), 4.02 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.02 (d, J=14.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.61 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.17 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 2.52 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.69 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.69 (t, J=4.8Hz, 4H), 4.05 (t, J=6.4Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.31 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 2H).

実施例 293 4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例 289と同様にして、4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン (603mg) と 2-ブロモエタノール (0.24ml) から、黄色化合物 310mg 得た (収率； 82%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸

塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点：128-130℃

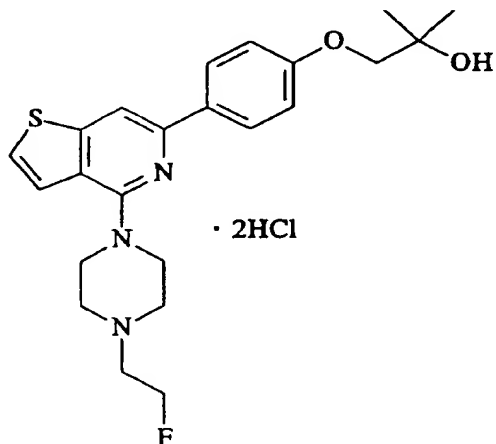
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.76-2.09 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.59-3.62 (m, 4H), 3.75 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.05 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.19 (d, J=13.6Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.61 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.18 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.95 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.56-1.62 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.68 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.68 (t, J=4.8Hz, 4H), 4.00 (br-t, 2H), 4.15 (t, J=4.8Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 294 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例 289と同様にして、4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル]-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン (600mg) と、ブromo酢酸エチル (0.18

m) および 3.0M メチルマグネシウムブロミド (1.7ml) から黄色化合物 245mg を得た (収率 ; 34%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩 :

融点 ; 135-137℃

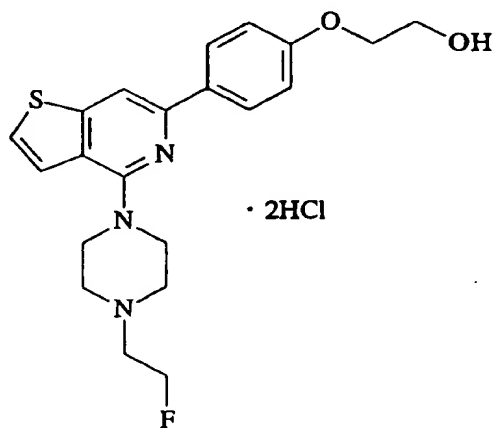
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.23 (s, 6H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.54-3.65 (m, 6H), 3.78 (s, 2H), 4.22 (d,  $J=13.6\text{Hz}$ , 2H), 4.92 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 5.04 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.19 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  430 (M+H) $^+$ .

遊離体 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.37 (s, 6H), 2.77-2.80 (m, 1H), 2.79 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.85 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.85 (s, 2H), 4.59 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.71 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 295 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル]-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例 289 と同様にして、4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル]-6-[4-(2-ヒドロキシフェニル)チエノ [3,2-c]ピリジン (300mg) と 2-ブロモエタノール (0.12



m1) から、黄色化合物 231mg を得た (収率 ; 68%)。これを常法により塩酸塩とし、  
標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩：

融点： 138-140℃

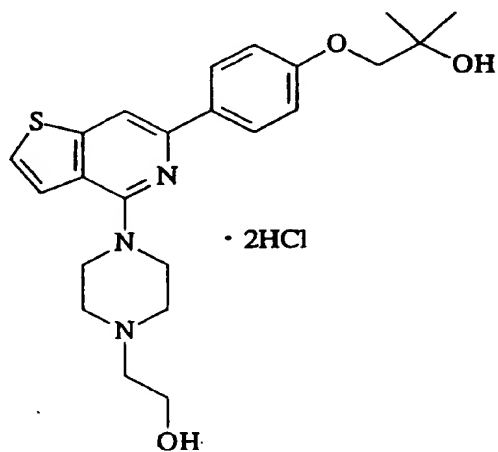
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 3.36-3.43 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 6H), 3.75 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.05 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.23 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.92 (t, J=4.4Hz, 1H), 5.03 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.63 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.19 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 2.77-2.85 (m, 1H), 2.79 (t, J=4.4Hz, 4H), 2.85 (t, J=5.2Hz, 1H), 3.70 (t, J=4.4Hz, 4H), 3.99 (br t, 2H), 4.15 (t, J=4.0Hz, 2H), 4.59 (t, J=4.8Hz, 1H), 4.71 (t, J=4.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 296 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例 289 と同様にして、4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-6-

(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン(600mg)と、プロモ酢酸エチル(0.18ml)および3.0Mメチルマグネシウムブロミド/THF溶液(1.7ml)から、黄色化合物234mgを得た(収率;32%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点; 139-142℃

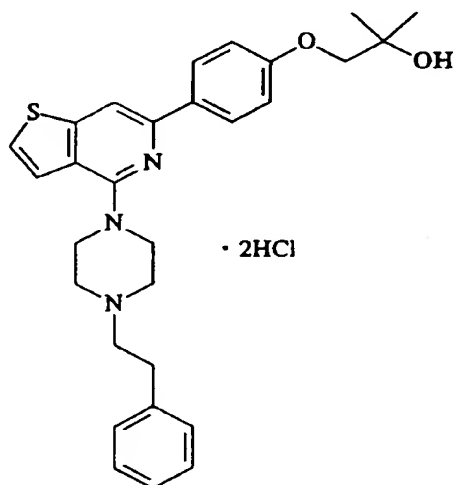
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.23 (s, 6H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.55 (t, J=13.2Hz, 4H), 3.65 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.84 (br, 2H), 4.20 (d, J=13.2Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.63 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.19 (s, 1H);

MS (FAB)  $m/z$  428 (M+H) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.38 (s, 6H), 2.67 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.78 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.67-3.71 (m, 6H), 3.86 (s, 2H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.38 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例297 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例289と同様にして、4-(4-フェニルエチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン(605mg)と、プロモ酢酸エチル(0.18ml)および3.0Mメチルマグネシウムブロミド(1.2ml)から、黄色化合物485mgを得た(収率:69%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点: 140-142℃

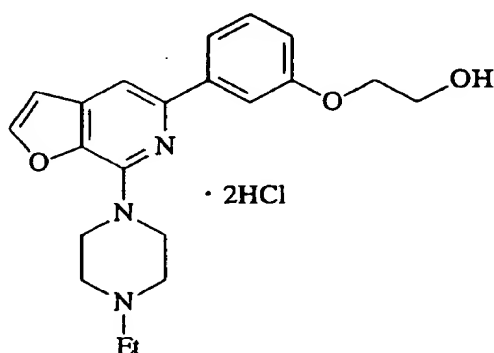
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.23 (s, 6H), 3.12-3.16 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 4H), 3.56 (br-t, 2H), 3.71 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (s, 2H), 4.23 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.23-7.39 (m, 5H), 7.63 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.18 (s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  488 ( $M+H$ ) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.38 (s, 6H), 2.69-2.74 (m, 2H), 2.78 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.71 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.86 (s, 2H), 7.44 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.20-7.33 (m, 5H), 7.33 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例298 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成



実施例301-4と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,

3-c) ピリジン (200mg) と酢酸 3-トリブチルスタンニルフェノキシエチルエステル (563mg) から、薄黄色結晶の標題化合物塩酸塩 215mgを得た。(収率 ; 83%)

塩酸塩 :

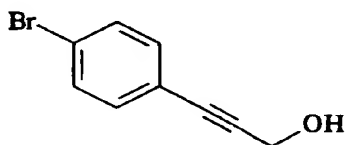
融点 : 117-121℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.18 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=14.8Hz), 3.61 (2H, d, J=11.6Hz), 3.74 (2H, t, J=5Hz), 4.72 (2H, d, J=14.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=8Hz, 2.4Hz), 7.02 (1H, d, J=2.4Hz), 7.34 (1H, t, J=8Hz), 7.60 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8Hz), 7.71 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=2.4Hz), 11.00-11.10 (1H, br-s).

FAB-Mass ; 368 (MH<sup>+</sup>).

実施例 299 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成

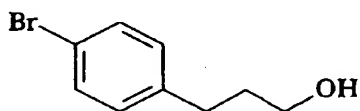
(299-1) 3-(4-ブロモフェニル)-2-プロピン-1-オール



実施例139-1と同様にして、4-ブロムヨードベンゼン (19.804g) とプロパルギルアルコール (4.5ml) から、黄色固体の標題化合物 13.792gを得た。(収率 ; 93%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.75 (1H, t, J=6.4Hz), 4.49 (2H, d, J=6.4Hz), 7.30 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz).

(299-2) 3-(4-ブロモフェニル)-1-プロパノール

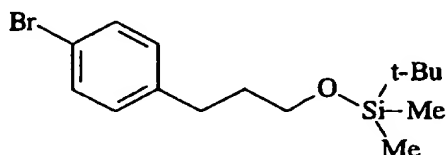


実施例139-2と同様にして、3-(4-ブロモフェニル)-2-プロピン-1-オール (5.27g) から、褐色固体の標題化合物 4.64gを得た。(収率 ; 88%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.40 (1H, br-s), 1.82-1.90 (2H, m), 2.67 (2H, t, J

=7.8Hz), 3.66 (2H, t, J=6.2Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40 (2H, d, J=8.8Hz).

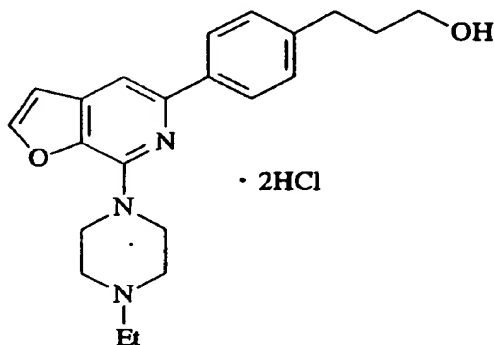
(299-3) 4-[3-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]-1-ブロモベンゼン



実施例 163-1と同様にして、3-(4-ブロモフェニル)-1-プロパノール (1.513g) と t-ブチルジメチルシリルクロライド (1.161g) から、無色油状の標題化合物 2.263 gを得た。(収率; 100%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 0.04 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.76-1.83 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.8Hz), 3.61 (2H, t, J=6.2Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8Hz).

(299-4) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン



実施例 167-2と同様にして、4-[3-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]-1-ブロモベンゼン (2.263g) と 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン (380mg) から、無色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 417mgを得た。(収率; 83%)

塩酸塩:

融点; 126-130℃

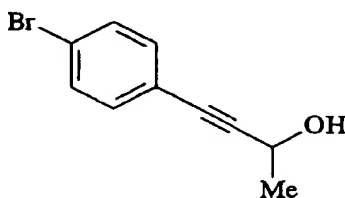
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 1.63-1.78 (2H, m), 2.63

(2H, t, J=7.8Hz), 3.06-3.18 (4H, m), 3.42 (2H, t, J=6.4Hz), 3.56 (2H, t, J=14.4Hz), 3.60 (2H, d, J=10.8Hz), 4.73 (2H, d, J=14.4Hz), 7.02 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, s), 7.95 (2H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4Hz), 11.05 (1H, br-s).

FAB-Mass; 366 (M<sup>+</sup>).

実施例 300 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成

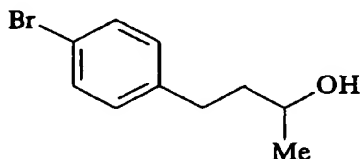
(300-1) 4-(4-ブロモフェニル)-3-ブチン-2-オール



実施例 139-1と同様にして、4-ブロモヨードベンゼン (16.609g) と 3-ブチン-2-オール (4.526g) から、褐色固体の標題化合物 13.792gを得た。(収率; 93%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.55 (3H, d, J=6.8Hz), 1.85 (1H, d, J=5.2Hz), 4.71-4.78 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8.8Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8Hz).

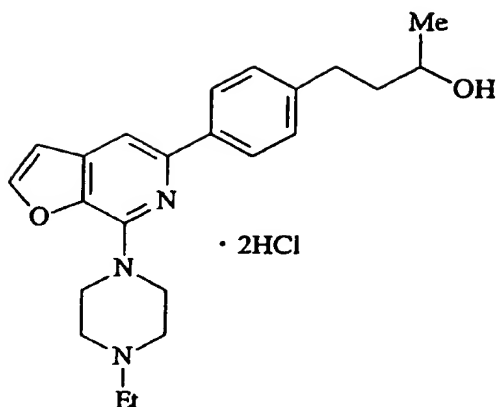
(300-2) 3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1-プロパノール



実施例 139-2と同様にして、4-(4-ブロモフェニル)-3-ブチン-2-オール (11.791g) から、褐色油状の標題化合物 4.259gを得た。(収率; 37%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.23 (3H, d, J=6Hz), 1.32 (1H, s), 1.70-1.79 (2H, m), 2.59-2.76 (2H, m), 3.76-3.86 (1H, m), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 7.40 (2H, d, J=8.8Hz).

(300-3) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン



3-(4-ブロモフェニル)-1-メチル-1-プロパノール (2.186g) と t-ブチルジメチルシリルクロライド (1.575g) から、実施例163-1と同様に処理して、4-[3-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-メチルプロパン-1-イル]-1-プロモベンゼンを無色油状物 (2.396g) として得た。次いで7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモフロ [2, 3-c] ピリジン (404mg) と実施例167-2と同様に処理して、無色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 390mgを得た。(収率 ; 69%)

塩酸塩 :

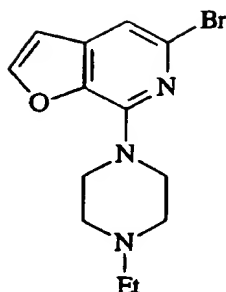
融点 ; 175-177℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.08 (3H, d, J=6Hz), 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 1.58-1.65 (2H, m), 2.55-2.73 (2H, m), 3.07-3.18 (4H, m), 3.50-3.64 (5H, m), 4.73 (2H, d, J=14.8Hz), 7.01 (1H, d, J=2.4Hz), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.65 (1H, s), 7.94 (2H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=2.4Hz), 10.95 (1H, br-s).

FAB-Mass ; 380 (MH<sup>+</sup>).

実施例 301 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]フロ [2, 3-c] ピリジン・シュウ酸塩の合成

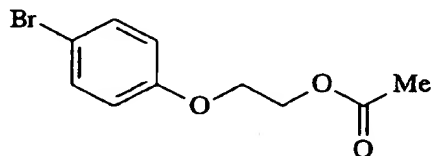
(301-1) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモフロ [2, 3-c] ピリジン



Bull. Soc. chim. Fr., No. 5-6, II-270, 1978. に従って合成した 3-シアノメチル-2-フランカルボン酸 (9.046g) に、オキシ臭化リン (20.214g) と三臭化リン (40ml) を加え、140℃ で 3 時間撹拌した。放冷後、エタノールを少量ずつ、発熱がおさまるまで加えた。反応液を減圧濃縮し、残渣に 1-エチルピペラジン (240ml) を加え、20 分間撹拌した後、減圧濃縮した。これを酢酸エチルと氷に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、薄黄色固体の標題化合物 9.594g を得た。  
(収率 ; 56%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.14 (3H, t, J=7.2Hz), 2.47 (2H, q, J=7.2Hz), 2.58 (4H, t, J=5.2Hz), 3.92 (4H, t, J=5.2Hz), 6.64 (1H, d, J=2Hz), 7.02 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=2Hz).

(30)-2) 酢酸 4-ブロモフェノキシエチルエステルまたは下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



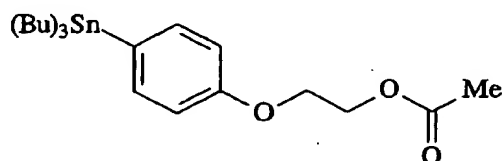
2-ブロモフェノール (26.128g) を N, N-ジメチルホルムアミド (70ml) に溶解し、酢酸 2-ブロモエチルエステル (32.224g) と炭酸カリウム (21g) を加え、100℃ で一晩撹拌した。放冷後、不溶物を濾去し、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、薄黄色油状の標題化



合物 33.915gを得た。(収率: 87%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.10 (3H, s), 4.14 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 6.80 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

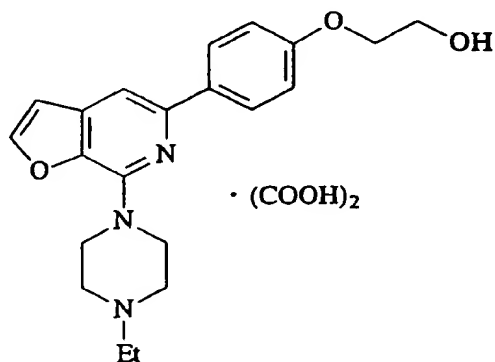
(301-3) 酢酸4-トリブチルスタンニルフェノキシエチルエステルまたは下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



実施例161-2と同様にして、酢酸4-ブロモフェノキシエチルエステル (5.182g) とビス(トリブチルチン) (11ml) から、無色油状の標題化合物 3.452gを得た。(収率: 35%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0.88 (9H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.00-1.05 (6H, m), 1.27-1.37 (6H, m), 1.48-1.57 (6H, m), 2.10 (3H, s), 4.17 (2H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.91 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

(301-4) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・シュウ酸塩



7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン (564mg) と酢酸4-トリブチルスタンニルフェノキシエチルエステル (3.452g) を、実施例161-3と同

様に処理して得た生成物を、エタノール (16ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (6ml) を加えて70℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣を (NH) シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製した。次いでこれを常法によりシュウ酸塩とし、無色結晶の標題化合物のシュウ酸塩 417mgを得た。(収率 ; 90%)

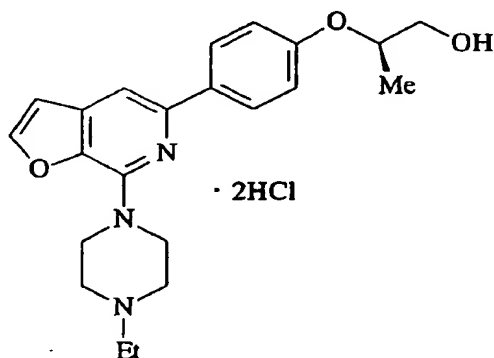
シュウ酸塩:

融点 ; 145-152℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.19 (3H, t, J=7.2Hz), 2.98 (2H, q, J=7.2Hz), 3.14-3.22 (4H, m), 3.72 (2H, t, J=5Hz), 3.96-4.10 (4H, br-s), 4.02 (2H, t, J=5Hz), 6.98 (1H, d, J=2Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (1H, s), 7.98 (2H, d, J=8.8Hz), 8.10 (1H, d, J=2Hz).

FAB-Mass ; 368 (MH<sup>+</sup>).

実施例 302 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-(4-(1(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)フェニル)フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成

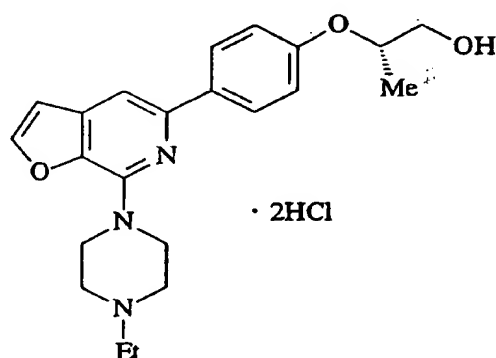


実施例 301-4と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン (373mg) と酢酸 2-(4-トリブチルスタンニルフェノキシ)-(R)-2-メチルエチルエステル (889mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 348mgを得た。(収率 ; 67%)

塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1. 21 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 1. 28 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3. 06-3. 18 (4H, m) , 3. 46 (1H, dd,  $J=11.2\text{Hz}, 5\text{Hz}$ ) , 3. 56 (2H, dd,  $J=11.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$ ) , 3. 56-3. 62 (3H, m) , 4. 88-4. 90 (1H, m) , 4. 71 (2H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ) , 6. 99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7. 00 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ) , 7. 59 (1H, s) , 7. 96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 8. 12 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ) , 11. 15 (1H, br-s) .  
FAB-Mass ; 382 (MH $^+$ ) .

実施例 303 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成

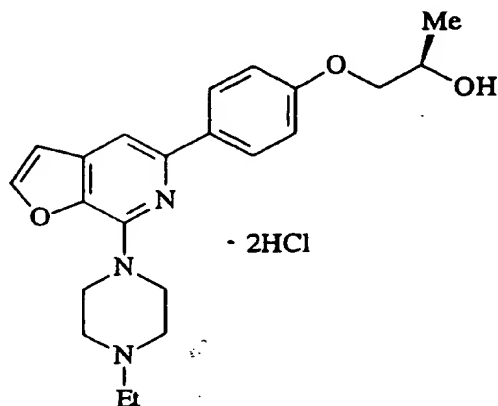


実施例 301-4と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン (373mg) と酢酸 2-(4-トリブチルスタニルフェノキシ)-(S)-2-メチルエチルエステル (889mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 348mgを得た。(収率 ; 67%)

塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1. 21 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ) , 1. 28 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3. 05-3. 18 (4H, m) , 3. 46 (1H, dd,  $J=11.2\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$ ) , 3. 54 (1H, dd,  $J=11.2\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$ ) , 3. 60 (4H, t,  $J=11.2\text{Hz}$ ) , 4. 43-4. 50 (1H, m) , 4. 71 (2H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ) , 6. 99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7. 00 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) , 7. 50 (1H, s) , 7. 96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 8. 13 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) , 11. 20 (1H, br-s) .  
FAB-Mass ; 382 (MH $^+$ ) .

実施例 304 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(S)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成



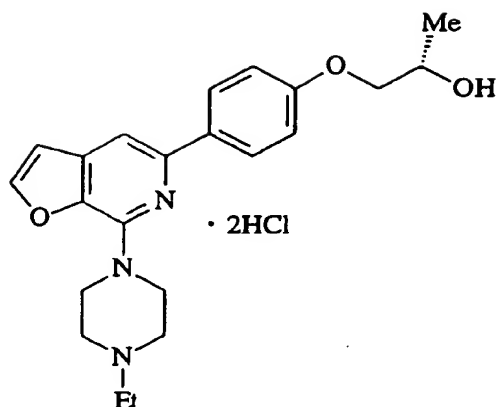
実施例 301-4と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン (373mg) と酢酸 2-(4-トリブチルスタンニルフェノキシ)-(S)-1-メチルエチルエステル (889mg) から、薄黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 348mg を得た。(収率 ; 67%)

塩酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ) , 1.28 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.05-3.18 (4H, m) , 3.57 (2H, t,  $J=14.4\text{Hz}$ ) , 3.59 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ) , 3.79-3.88 (2H, m) , 3.92-4.00 (1H, m) , 4.71 (2H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ) , 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 6.99 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ) , 7.60 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ) , 7.60 (1H, s) , 7.99 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 8.12 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ) , 11.65 (1H, br-s) .

FAB-Mass ; 382 (MH $^+$ ) .

実施例 305 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(R)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成



実施例 301-4と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン(373mg)と酢酸2-(4-トリブチルスタニルフェノキシ)-(R)-1-メチルエチルエステル(920mg)から、薄黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 73mgを得た。(収率 ; 17%)

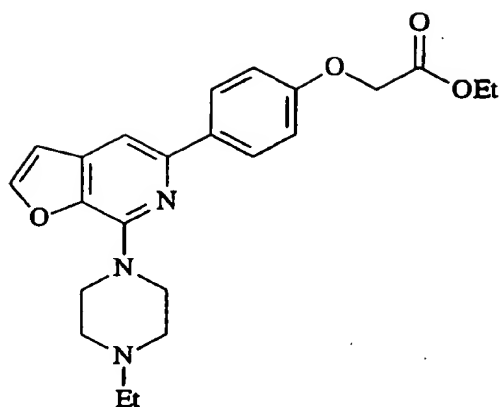
塩酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.28 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.06-3.18 (4H, m), 3.52-3.62 (4H, m), 3.79-3.88 (2H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 4.72 (2H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, s), 7.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 11.10 (1H, br-s).

FAB-Mass ; 382 (MH $^+$ ).

実施例 306 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成

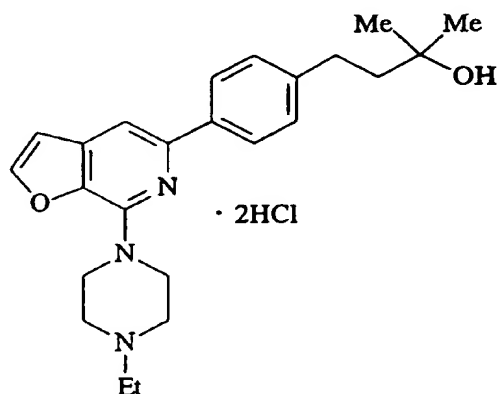
(306-1) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(4-エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン



実施例 161-3と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン(465mg)と2-(4-トリブチルスタンニルフェノキシ)酢酸エチルエステルから、無色油状の標題化合物 484mgを得た。(収率 ; 80%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 1.31 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.50 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.65 (4H, t,  $J=5\text{Hz}$ ) , 3.99 (4H, t,  $J=5\text{Hz}$ ) , 4.29 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 4.67 (1H, s) , 6.73 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) , 6.97 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.32 (1H, s) , 7.61 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) , 7.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) .

(306-2) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩



実施例 260-3と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-エトキシカ

ルボニルメトキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン(484mg)と3Mメチルマグネシウムブロマイド/エーテル溶液(2ml)から、無色固体の標題化合物塩酸塩 435mgを得た。(収率; 75%)

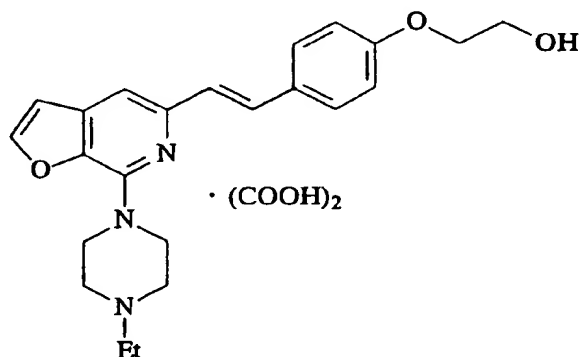
塩酸塩:

融点; 123-125℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.20(6H, s), 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 3.10-3.18(4H, m), 3.56(2H, t, J=14.4Hz), 3.60(2H, d, J=11.2Hz), 4.71(2H, d, J=14.4Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.00(1H, d, J=2Hz), 7.60(1H, s), 7.98(2H, d, J=8.8Hz), 8.12(1H, d, J=2Hz), 11.05-11.15(1H, br-s).

FAB-Mass; 396(MH<sup>+</sup>).

実施例 307 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[トランス-2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エテニル]フロ[2,3-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例189と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン(372mg)と2-(4-ビニルフェノキシ)エタノール(246mg)から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 106mgを得た。(収率; 17%)

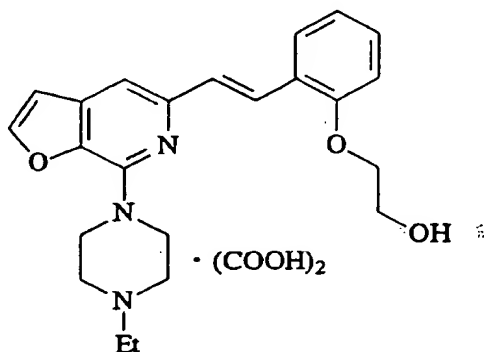
シュウ酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.21(3H, t, J=7.2Hz), 3.03(2H, q, J=7.2Hz), 3.16-3.26(4H, m), 3.71(2H, t, J=5Hz), 3.94-4.14(4H, m), 3.99(2H, t, J=5Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 6.97(1H, d, J=2Hz), 7.08(1H, d, J=16Hz), 7.15(1H, s), 7.46(1H, d, J=16Hz)

z), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 8.08 (1H, d, J=2Hz).

FAB-Mass; 394 (MH<sup>+</sup>).

実施例 308 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[トランス-2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル)エテニル]フロ[2,3-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例 189と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン (372mg) と 2-(2-ビニルフェノキシ)エタノール (246mg) から、黄色アモルファス状の標題化合物シュウ酸塩 366mgを得た。(収率; 67%)

シュウ酸塩:

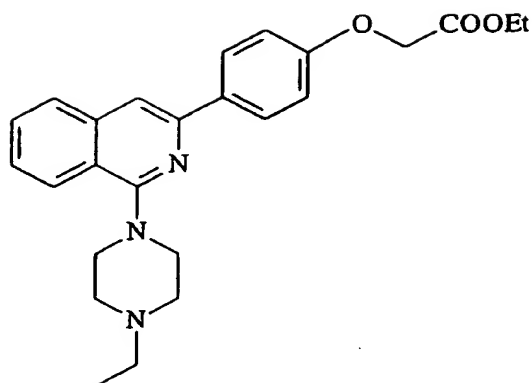
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.21 (3H, t, J=7.2Hz), 3.02 (2H, q, J=7.2Hz), 3.14-3.26 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=5Hz), 4.05 (2H, t, J=5Hz), 6.96 (1H, dd, J=7.8Hz, 7.4Hz), 6.98 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, d, J=8.2Hz), 7.16 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=8.2Hz, 7.4Hz), 7.24 (1H, d, J=15.6Hz), 7.65 (1H, dd, J=7.8Hz, 2Hz), 7.88 (1H, d, J=15.6Hz), 8.09 (1H, d, J=2.4Hz).

FAB-Mass; 394 (MH<sup>+</sup>).

実施例 309 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成

(309-1) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]イソキノリンまたは下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物

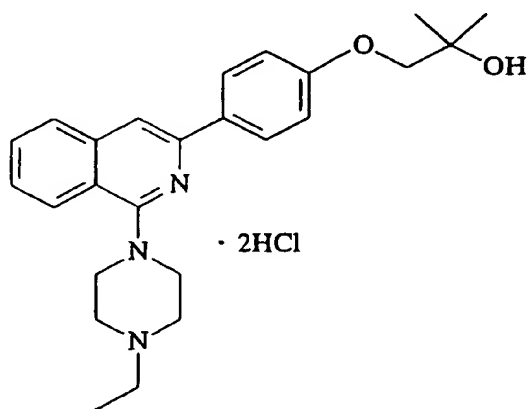




実施例 161-3と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-プロモイソキノリン (480mg) と 2-(4-トリブチルスタンニルフェノキシ) 酢酸エチルエステルから、標題化合物を薄黄色油状物 (473mg, 73%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.55 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.75 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 3.58 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ) , 4.29 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 4.68 (2H, s) , 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.43 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.56 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ) , 7.61 (1H, s) , 7.76 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.12 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) .

(309-2) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩または下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



実施例 260-3と同様にして、1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[(4-エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]イソキノリン (473mg) と 3Mメチルマグネシウムブロマイド/エーテル溶液 (1.8ml) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 172mgを得た。

(収率 ; 36%)

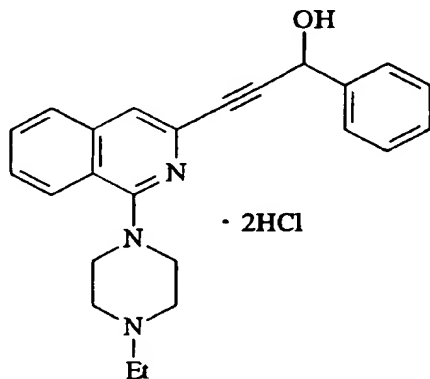
塩酸塩:

融点 ; 129-134℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.21 (6H, s), 1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 3.20 (1H, q, J=7.2Hz), 3.22 (1H, q, J=7.2Hz), 3.31 (1H, t, J=11.2Hz), 3.34 (1H, t, J=11.2Hz), 3.60 (2H, d, J=1.2Hz), 3.77 (2H, s), 3.95 (2H, d, J=13.6Hz), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.70 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.93 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 7.98 (1H, s), 8.07 (1H, dd, J=8Hz, 1.2Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz), 11.15 (1H, br-s).

FAB-Mass ; 406 (MH<sup>+</sup>).

実施例 310 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(3-フェニル-3-ヒドロキシ-1-プロピニル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 177と同様にして、1-フェニル-2-プロピン-1-オール (858mg) と 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ブロモイソキノリン (1.386mg) から、褐色固体の標題化合物 1.222gを得た。(収率 ; 77%)

これを常法により塩酸塩とした。

塩酸塩：

融点； 203-209℃

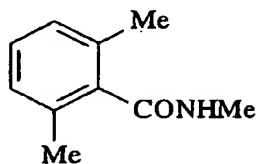
遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.54 (2H, q,  $7J=7.2\text{Hz}$ ), 2.72 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.51 (4H, t,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 5.76 (1H, s), 7.32-7.53 (5H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 7\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ), 7.65-7.70 (3H, m), 8.04 (1H, dd,  $J=8\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$ ).

ESI-Mass ; 372 (MH $^+$ ).

実施例 3 1 1 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩の合成

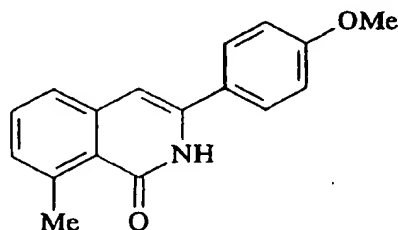
(311-1) 2,6-ジメチル-N-メチルベンズアミドまたは下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物



実施例225-1と同様にして、2,6-ジメチル安息香酸 (10.125g) から、無色固体の標題化合物 10.761gを得た。(収率；100%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.31 (6H, s), 3.02 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.64 (1H, br-s), 7.01 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ).

(311-2) 8-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン

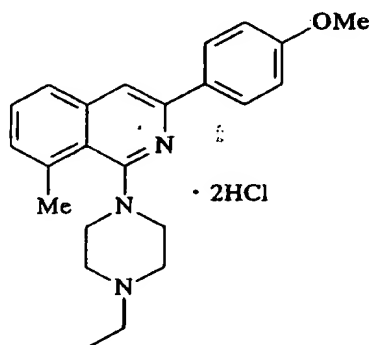


実施例10と同様にして、2,6-ジメチル-N-メチルベンズアミド (4.986g) とアニソ

ニトリル (4.128g) から、無色固体の標題化合物 168mg を得た。(収率 ; 2%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.41 (1H, br-s).

(311-3) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩



5-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン-1-(2H)-オン (168mg) を、実施例 252-3 と同様に処理して、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 215mg を得た。(収率 ; 78%)

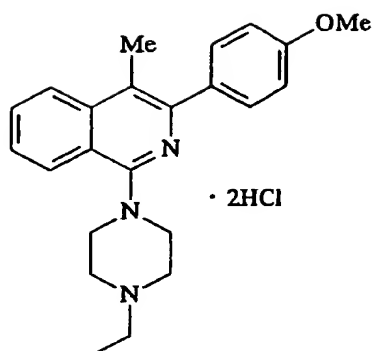
塩酸塩 :

融点 ; 248-253℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.31 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.68 (3H, s), 3.20 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.22 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.31 (1H, t,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, t,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 3.48 (2H, t,  $J=13.6\text{Hz}$ ), 3.60 (2H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.93 (2H, d,  $J=13.6\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ , 6.8Hz), 7.54 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 8.18 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.95 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 362 (MH $^+$ ).

実施例 312 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-4-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩の合成



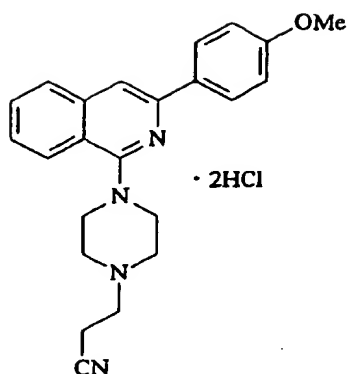
実施例252-3と同様にして、1-((1-エチルピペラジン-4-イル)-4-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (318mg) と3Mメチルマグネシウムブロマイド／エーテル溶液 (5.3ml)、塩化[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II) (70mg) をトルエン (14ml) に溶解・懸濁し、窒素雰囲気下、80℃で4日間撹拌後処理して、薄黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 36mgを得た。(収率；10%)

塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.30 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.52 (3H, s) , 3.18 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.19 (1H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.29 (1H, t,  $J=10.7\text{Hz}$ ) , 3.32 (1H, t,  $J=10.7\text{Hz}$ ) , 3.47 -3.56 (4H, m) , 3.81 (3H, s) , 3.85 (2H, d,  $J=13.6\text{Hz}$ ) , 7.04 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.56 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.65 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 7.83 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 8.08 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 10.30 (1H, br-s) .

ESI-Mass ; 362 (MH $^+$ ) .

実施例 3 1 3 1-[[1-(2-シアノエチル)ピペラジン-4-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン]二塩酸塩または下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物の合成



実施例236-3と同様にして、1-ピペラジニル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(319mg)と3-ブロモプロピオニトリル(100ml)から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩(エタノールから再結晶)346mgを得た。(収率；80%)

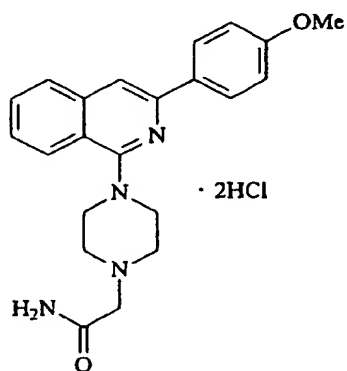
塩酸塩：

融点；164-166℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.23 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.38-3.54 (4H, m) , 3.57 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 3.60-3.68 (2H, br-d) , 3.81 (3H, s) , 3.96-4.04 (2H, br-d) , 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) , 7.56 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz) , 7.70 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ , 7Hz, 1.2Hz) , 7.93 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 7.98 (1H, s) , 8.07 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ) , 8.13 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) .

ESI-Mass ; 373 (MH $^+$ ) .

実施例314 1-[1-(カルバモイルメチル)ピペラジン-4-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例236-3と同様にして、1-ピペラジニル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(319mg)とプロモアセトアミド(166mg)から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩(エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶)228mgを得た。(収率; 50%)

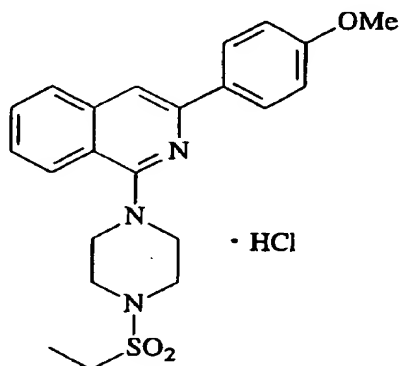
塩酸塩:

融点; 153-155℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 3.46-3.57 (4H, m), 3.58-3.66 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.92-4.02 (2H, br-d), 4.05 (2H, s), 7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.70 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 7.97 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8Hz), 8.07 (1H, s), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz).

ESI-Mass; 377 (MH<sup>+</sup>).

実施例 3 1 5 1-(4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩の合成



1-ピペラジニル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(140mg)をテトラヒドロフラン溶液(2 ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.12ml)とエチルスルホニルクロライド(0.08ml)を加えて2時間反応させた。この反応液を酢酸エチルと2N水酸化ナトリウム水溶液に分配し、有機層を水洗、飽和食塩水洗浄、乾燥した後、ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 139mgを得た(収率; 77%)。これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

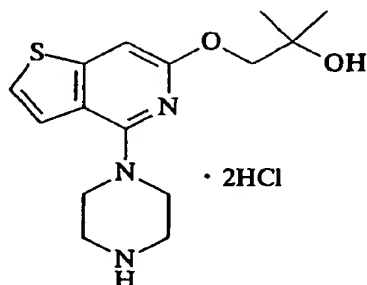
シュウ酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.28 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (br, 8H), 3.83 (s, 3H), 7.07 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).  
MS (FAB)  $m/z$  412 (M+H) $^+$ .

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.44 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 3.05 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.61 (br, 8H), 3.88 (s, 3H), 7.01 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (ddd,  $J=8.4, 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

実施例 3 1 6 4-ピペラジニル-6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・塩酸塩の合成



実施例289と同様にして、4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-6-[4-(2-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-*c*]ピリジン (872mg) と、プロモ酢酸エチル (0.32ml) および3.0Mメチルマグネシウムブロミド/THF溶液 (1.7ml) から油状物を得た。これにTHF (10ml) と5N塩酸水溶液 (2ml) を加え、60℃で20分間加熱還流させた。この反応溶液を冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥、濃縮し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、無色油状の標題物の遊離体 534mgを得た (収率 ; 66%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の白色結晶を得た。



塩酸塩：

融点； 154-156℃

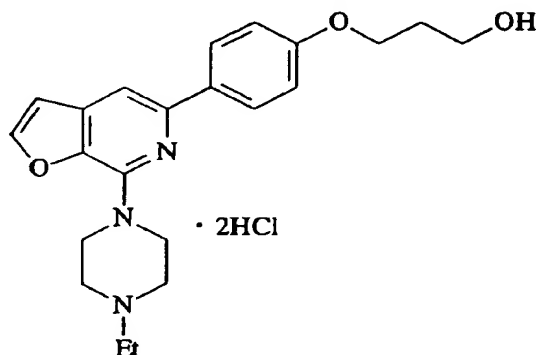
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.23 (s, 6H), 3.34 (br, 4H), 3.73 (br, 4H), 3.78 (s, 2H), 7.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.62 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.77 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.18 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.37 (s, 6H), 3.12 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.61 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.86 (s, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H).

実施例 3 1 7 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]フロ[2,3-c]ピリジン・二塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモフロ[2,3-c]ピリジン (373mg) と 1-(4-トリブチルスタンニルフェノキシ)-3-テトラヒドロピラニルオキシプロパン (1.404g) から、無色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 353mgを得た。(収率；67%)

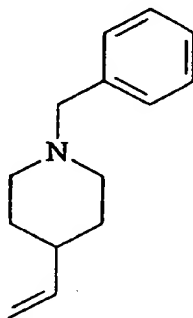
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 1.86 (2H, qui, J=6.4Hz), 3.06-3.18 (4H, m), 3.50-3.62 (6H, m), 4.07 (2H, t, J=6.4Hz), 4.72 (2H, d, J=14.4Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8Hz), 7.00 (1H, d, J=2Hz), 7.60 (1H, m), 7.97 (2H, d, J=8.8Hz), 8.12 (1H,

d, J=2Hz).

FAB-Mass ; 382 (MH+).

実施例 3 1 8 1-(4-エチルピペリジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩の合成

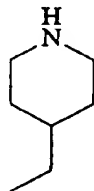
(318-1) 1-ベンジル-4-(1-エチニル)ピペリジン



エチル・トリフェニルホスホニウムブロマイド (25g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に懸濁し、氷冷下、60%水素化ナトリウム (2.68g) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を再び氷冷し、1-ベンジル-4-ピペリドン (11.55g) を加えて一晩室温撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、無色油状の標題化合物 6.08g を得た。(収率 ; 52%)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.57 (3H, d, J=6.8Hz), 2.19 (2H, t, J=5.6Hz), 2.26 (2H, t, J=5.6Hz), 2.40 (2H, t, J=5.6Hz), 2.41 (2H, t, J=5.6Hz), 3.51 (2H, s), 5.18 (1H, q, J=6.8Hz), 7.22-7.36 (5H, m).

(318-2) 4-エチルピペリジン

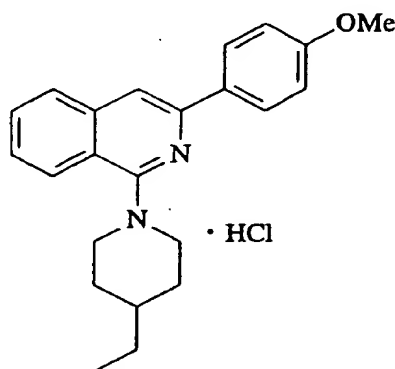


1-ベンジル-4-(1-エチレン)ピペリジン (6.084g) をメタノール (60ml) に溶解

し、20%水酸化バラジウム／炭素触媒(617mg)を加えて、水素雰囲気下、一晚室温で攪拌した。不溶物を濾去後、減圧濃縮し、塩化メチレンと飽和重曹水に分配し、有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、薄黄色油状標題化合物 1.042gを得た。(収率 ; 28%)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.89 (3H, t, J=7.2Hz), 1.18-1.33 (5H, m), 1.75 (2H, d, J=12Hz), 2.66 (2H, t, J=11.6Hz), 3.19 (2H, d, J=11Hz), 5.00 (1H, br-s).

(318-3) 1-(4-エチルピペリジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン塩酸塩



1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(405mg)と4-エチルピペリジン(168mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(251ml)を加えて、80℃で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン系)で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、エタノール／イソプロピルエーテルから再結晶して、無色結晶の標題化合物塩酸塩 87mgを得た。(収率 ; 13%)

塩酸塩:

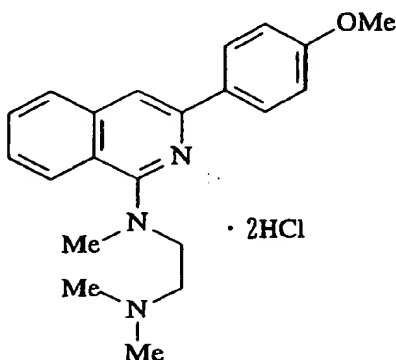
融点 ; 109-114℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.92 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.38 (2H, br-quin), 1.40-1.53 (3H, m), 1.80-1.90 (2H, br-d), 3.02-3.12 (2H, br-t), 3.88-3.98 (2H, br-d),

7.05 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.72 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.83 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8Hz), 8.03 (1H, d, J=8Hz), 8.05 (2H, d, J=8.8Hz).

ESI-Mass ; 347 (MH<sup>+</sup>).

実施例 3 1 9 1-(N-[2-(2-ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例2と同様にして、1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (514mg) とN,N,N'-トリメチルエチレンジアミン (4.8ml) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 433mgを得た。(収率 ; 58%)

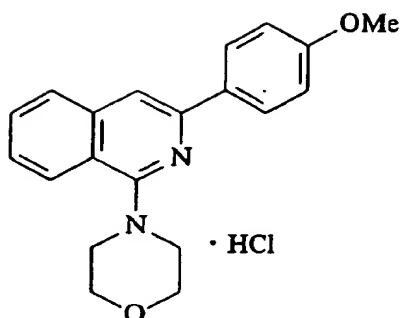
塩酸塩

融点 ; 160-162℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 2.79 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.45 (1H, t, J=6.4Hz), 3.46 (1H, t, J=6.4Hz), 3.81 (3H, s), 3.87 (2H, t, J=6.4Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.52 (1H, ddd, J=8Hz, 6.8Hz, 1.2Hz), 7.61 (1H, ddd, J=8Hz, 6.8Hz, 1.2Hz), 7.87 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8Hz), 8.11 (2H, d, J=8.8Hz), 8.18 (1H, d, J=8Hz), 10.08 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 336 (MH<sup>+</sup>).

実施例 3 2 0 1-(4-モルホリニル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例2と同様にして、1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (468mg) とモルホリン (3.1ml) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノールから再結晶) 371mgを得た。(収率; 56%)

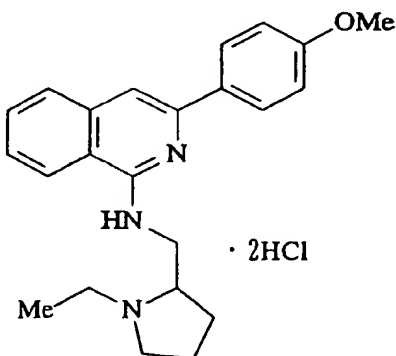
塩酸塩:

融点; 137-139℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 3.38 (4H, t, J=4.4Hz), 3.80 (3H, s), 3.87 (4H, t, J=4.4Hz), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, ddd, J=8.4Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.66 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.89 (1H, d, J=8Hz), 7.90 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.4Hz), 8.13 (2H, d, J=8.8Hz).

ESI-Mass; 321 (MH<sup>+</sup>).

実施例321 1-(1-エチル-2-ピロリジニル)メチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例2と同様にして、1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (486

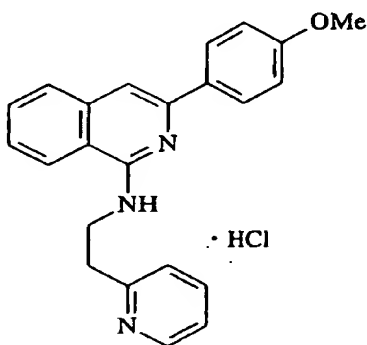
mg)と2-アミノメチル-1-エチルピロリジン(5.2ml)から、褐色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 85mgを得た。(収率 ; 11%)

塩酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (3H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.20-1.35 (1H, m), 1.85-2.00 (4H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 3.03-3.15 (2H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, s), 7.50-7.58 (1H, m), 7.66-7.75 (1H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.38-8.54 (1H, m).

ESI- $m/z$  ; 362 (MH $^+$ ).

実施例 3 2 2 3-(4-メトキシフェニル)-1-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノイソキノリン・塩酸塩の合成



実施例 10-1と同様にして、1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(117mg)および2-(2-アミノエチル)ピリジン(0.52ml)から、標記化合物の遊離体 107mgを得た(収率 ; 69%)。これを常法により塩酸塩とし、標題化合物塩酸塩の黄色結晶を得た。

塩酸塩:

融点 ; 138-140℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.30 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 4.01 (br-t, 2H), 7.40 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (dd,  $J=7.6, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ ,

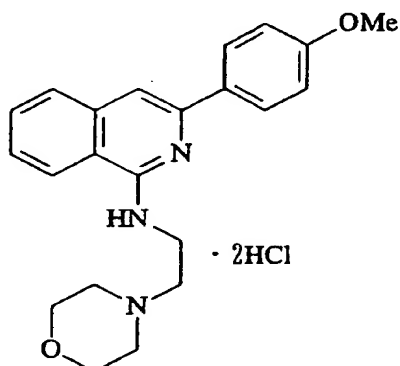
1H), 7.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (t, J=7.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.54 (dd, J=5.6, 0.8Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 356 (M+H)<sup>+</sup>

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 3.27 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.11-4.16 (m, 2H), 6.40 (br-t, 1H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.16 (ddd, J=7.6, 4.8, 1.2Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.54 (dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.61 (dt, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.62 (dd, J=4.8, 1.2Hz, 1H).

実施例 3 2 3 1-[2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



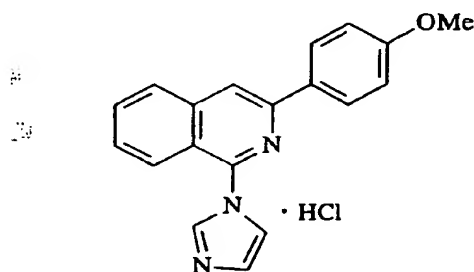
1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (405mg) と 4-(2-アミノエチル)モルホリン (394ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、炭酸カリウム (415mg) 加え、120℃で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、磚黄色結晶の標題化合物塩酸塩 190mgを得た。(収率: 27%)

塩酸塩:

融点 ; 135-136℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.28-3.52 (2H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.84-3.94 (4H, m), 4.06-4.16 (4H, m), 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, s), 7.50-7.58 (1H, m), 7.66-7.78 (1H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.94-8.06 (2H, m), 8.40-8.58 (1H, m).  
ESI-Mass ; 364 (MH $^+$ ).

実施例 3 2 4 1-(1-イミダゾリル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩の合成



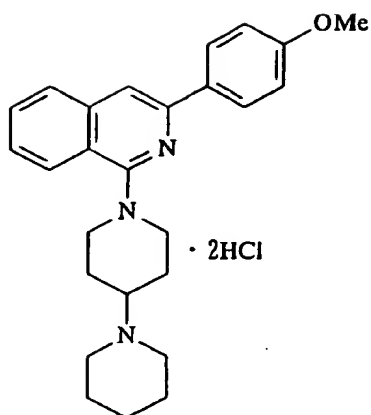
1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (405mg) とイミダゾール (204mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (60mg) を加えて80℃で6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水洗、乾燥 (MgSO $_4$ )、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製した。次いでこれを常法により塩酸塩とし、薄黄色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 255mgを得た。(収率 ; 53%)

塩酸塩 :

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.83 (3H, s), 7.10 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.90-7.96 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.17-8.23 (3H, m), 8.40 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.80 (1H, s).  
ESI-Mass ; 302 (MH $^+$ ).

実施例 3 2 5 1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成





実施例321と同様にして、1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (405 mg) と4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン (425mg) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 278mgを得た。(収率 ; 40%)

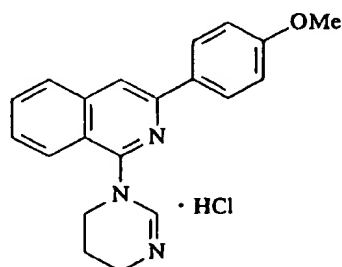
塩酸塩 :

融点 ; 223-228℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.67-1.75 (1H, m), 1.78-1.86 (4H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.19-2.26 (2H, m), 2.90-3.08 (5H, m), 3.36-3.50 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.96-4.04 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.67 (1H, ddd, J=8Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.89 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8Hz), 8.01 (1H, d, J=8Hz), 8.12 (2H, d, J=8.8Hz).

ESI-Mass ; 402 (MH<sup>+</sup>).

実施例326 1-(1,4,5,6-テトラリヒドロピリミジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例324と同様にして、1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(405 mg)と1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(370mg)から、褐色アモルファス状の標題化合物塩酸塩 80mgを得た。(収率 ; 13%)

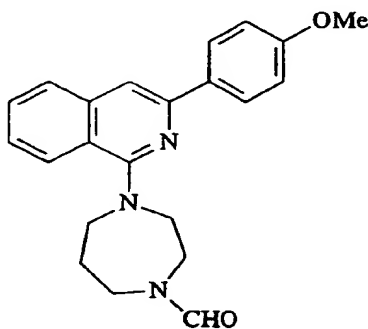
塩酸塩:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.24 (2H, qui,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.50 (1H, s), 8.91 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 11.02 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 318 (MH $^+$ ).

実施例327 1-(1-エチルホモピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成

(327-1) 1-(1-ホルミルホモピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

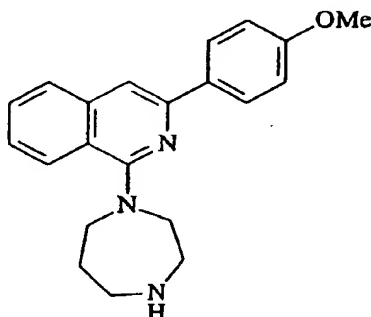


実施例2と同様にして、1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(3.506 g)と1-ホルミルホモピペラジン(5g)から、褐色油状の標題化合物 3.173gを得た。(収率 ; 68%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, CDCl $_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.06-2.16 (2H, m), 3.59 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.67-3.98 (5H, m), 3.85 (3H, s), 3.83-3.91 (2H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.41 (0.5H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.42 (0.5H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.55 (0.5H,

ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ),  $7.56$  (0.5H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ),  $7.58$  (1H, s),  $7.74$  (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  $7.99$  (0.5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  $8.00$  (0.5H, d,  $J=8\text{Hz}$ ),  $8.05$  (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  $8.06$  (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  $8.14$  (0.5H, s),  $8.18$  (0.5H, s).

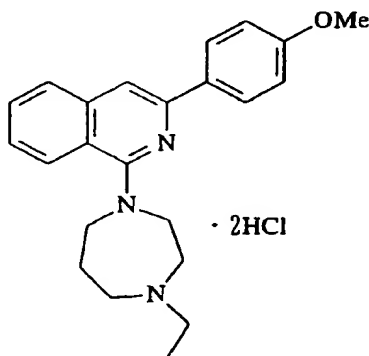
(327-2) 1-(1-ホモピペラジニル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン



実施例 236と同様にして、1-(1-ホルミルホモピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (3.173g) から、薄黄色固体の標題化合物 2.467gを得た。  
(収率 ; 84%)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.01-2.08 (2H, m), 3.09 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.20-3.23 (2H, m), 3.85-3.90 (7H, m), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 7.55 (1H, ddd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $7\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.10 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

(327-3) 1-(1-エチルホモピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・塩酸塩



実施例 236 と同様にして、1-(1-ホモピペラジニル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン (355mg) と 1-ブロモエタン (87ml) から、黄色結晶の標題化合物塩酸塩 (エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶) 228mg を得た。(収率 ; 82%)

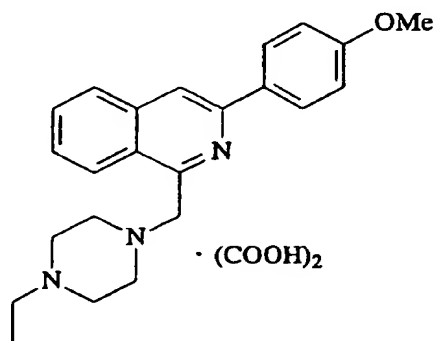
塩酸塩 :

融点 ; 124-125℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.28 (3H, t, J=7.2Hz), 2.15-2.25 (1H, m), 2.30-2.45 (1H, m), 3.15-3.28 (3H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.90-4.08 (2H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, ddd, J=8.4Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.65 (1H, ddd, J=8.4Hz, 7Hz, 1.2Hz), 7.80 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=8.4Hz), 8.04 (1H, d, J=8.4Hz), 8.10 (1H, d, J=8.8Hz), 10.62 (1H, br-s).

ESI-Mass ; 362 (MH<sup>+</sup>).

実施例 3.2.8 3-(4-メトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチルイソキノリン・シュウ酸塩の合成



3-(4-メトキシフェニル)-1-クロロイソキノリン (3.25g) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、3.0Mメチルマグネシウムブロマイドジエチルエーテル溶液 (12ml) と NiCl<sub>2</sub>(dppp) (50mg) を 0℃ にて加えた。室温にて終夜反応させた後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗浄、乾燥、減圧濃縮して、油状の 3-(4-メトキシフェニル)-1-メチルイソキノリン 3.3g を得た (収率 ; 100 %).

この油状物 (3.3g) に、氷冷下、クロロホルム (30ml) と *m*-クロロ過安息香酸 (MCPBA, 4.4g) を加え、室温で1時間反応させた。この反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液を加えて10分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗浄、乾燥した後、NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製し、黄色油状の3-(4-メトキシフェニル)-1-メチルイソキノリン N-オキシド 2.42gを得た。(収率 ; 76%)

この油状物 (2.4g) にクロロホルム (10ml) と *p*-トルエンスルホニルクロライド (1.9g) を加え、50℃で終夜反応させた。この反応液に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え10分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、飽和食塩水洗浄、乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル系) で精製して、3-(4-メトキシフェニル)-1-クロロメチルイソキノリン 783mgを得た。(収率 ; 30 %)

実施例1と同様にして、3-(4-メトキシフェニル)-1-クロロメチルイソキノリン (783mg) とエチルピペラジン (0.57ml) から、標題化合物 995mgを得た。(収率 ; 99 %)

これを常法によりシュウ酸塩とし、標題化合物シュウ酸塩の白色結晶を得た。

シュウ酸塩 :

融点 ; 219-221℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.87 (br, 4H), 3.04 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.14 (br, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 7.09 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.62 (dt, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.76 (dt, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.43 (d, J=8.4Hz, 1H).

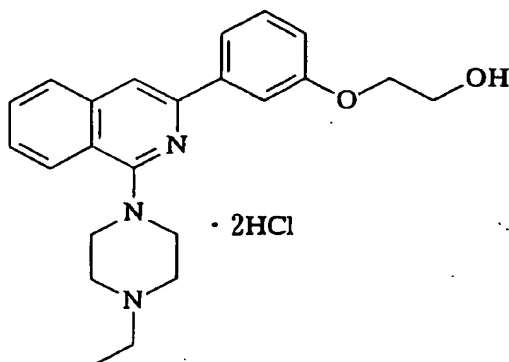
MS (FAB) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>.

遊離体 :

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.42 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.50 (br, 4H), 2.72 (br, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.52 (t, J=8.

4Hz, 1H), 7.63 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.45 (d, J=8.4Hz, 1H).

**実施例 3 2 9 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成**



実施例 10-1 および 10-2 の方法に従い、N-メチル-2-メチルベンズアミド (5.97g) と 3-メトキシベンズニトリル (5.33g) から、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]フェニルイソキノリン (0.59g) を得た。

得られた 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(1-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]フェニルイソキノリン (0.58g) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解した。ここに 1.0M-テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液 (1.42ml) を加え、7.5 時間撹拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。これを水洗 (4 回)、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 (0.32g) を得た。

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 (0.34g) を得た。

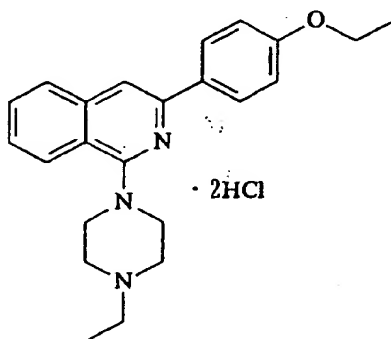
塩酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.

7.7 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 4.02 (t, J=4.5Hz, 2H), 4.20 (t, J=4.5Hz, 2H), 6.94 (dd, J=2.6, 8.2Hz, 1H), 7.38 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (br-d, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (br-t, 1H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 330 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-エトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例7の方法に従い、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリンを得た。

水素化ナトリウム (0.04g) を n-ヘキサンで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に懸濁させ、氷冷下撹拌した。ここに上記 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.25g) を加え、室温で35分間撹拌した。再度氷冷し、ヨウ化エチル (90ml) を加えて、窒素雰囲気下、50℃で1.5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 (0.22g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.54 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.74 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 4.08 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.98 (d, J=

8.8Hz, 2H), 7.41 (br-t, 1H), 7.54 (br-t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

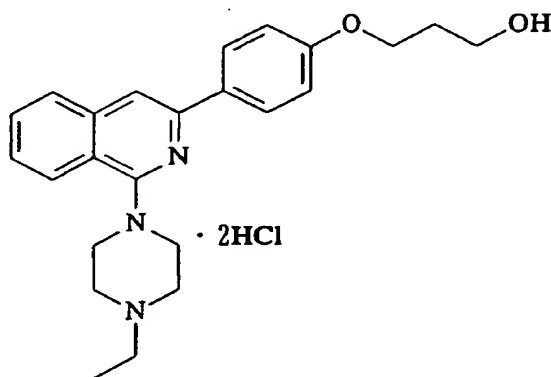
塩酸塩：

融点：197-198℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.37 (t, J=6.8Hz, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.98 (br-d, 2H), 4.10 (q, J=6.8Hz, 2H), 7.05 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.57 (br-t, 1H), 7.72 (br-t, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.2Hz, 2H), 10.86 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3 3 1 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 7 の方法に従い、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリンを得た。

水素化ナトリウム (0.08g) を n-ヘキサンで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド (4ml) に懸濁させ、氷冷下攪拌した。ここに上記 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.49g) を加え、室温で 25 分間攪拌した。



再度氷冷し、3-(テトラヒドロピラニルオキシ)プロピルブロミド (0.50g)を加え、窒素雰囲気下、50℃で一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物のテトラヒドロピラニル保護体 (0.66g)を得た。

上記保護体 (0.65g)にメタノール (5ml)と2N塩酸 (5ml)を加えて溶解し、室温で1.5時間放置した。溶媒を溜去し、残渣に5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 (0.43g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.4Hz, 3H), 2.08 (quintet, J=6.0Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.4Hz, 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 3.90 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.20 (t, J=6.0Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.43 (br-t, 1H), 7.56 (br-t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

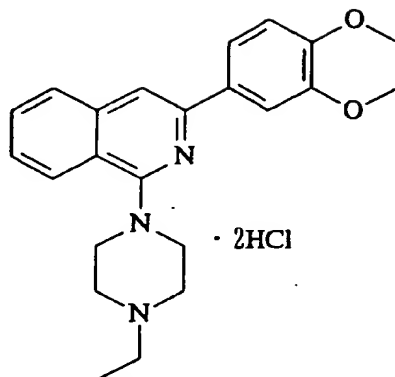
融点： 112-113℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.90 (quintet, J=6.2Hz, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 4H), 3.59 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.00 (br-d, 2H), 4.11 (t, J=6.2Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.57 (br-t, 1H), 7.72 (br-t, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 10.37 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3 3 2 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3,4-エチレンジオキシフェニ

ル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1の方法に従い、N-メチル-2-メチルベンズアミド (5.97g) と 3,4-エチレンジオキシベンズナイトリル (6.41g) を反応させて、3-(3,4-エチレンジオキシフェニル)イソキノリン-1-オン (3.58g) を得た。

得られた 3-(3,4-エチレンジオキシフェニル)イソキノリン-1-オン (1.94g) を実施例 10-2の方法に従い、オキシ塩化リン (20ml) と反応させて、1-クロロ-3-(3,4-エチレンジオキシフェニル)イソキノリンを得た。これをそのまま、N-エチルピラジジン (6ml) と 100℃ で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 (1.63g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (br-t, 4H), 3.57 (br-t, 4H), 4.32 (s, 4H), 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (br-t, 1H), 7.56 (br-t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J=0.8, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

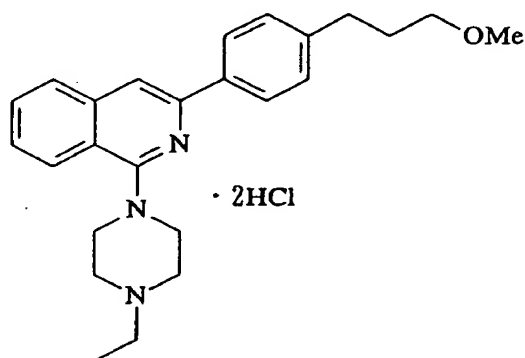
塩酸塩：

融点； 141-143℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.97 (br-d, 2H), 4.30 (s, 4H), 6.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.68-7.74 (m, 3H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 11.01 (s, 1H).

MS (FAB) m/z 376 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3.3.3 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-メトキシプロピル)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-1の方法に従い、N-メチル-2-メチルベンズアミド (3.75g) と4-(3-メトキシプロピル)ベンゾニトリル (4.40g) を反応させて、3-[4-(3-メトキシプロピル)フェニル]イソキノリン-1-オン (1.98g) を得た。

得られた3-[4-(3-メトキシプロピル)フェニル]イソキノリン-1-オン (1.85g) を実施例10-2の方法に従い、オキシ塩化リン (20ml) と反応させて、1-クロロ-3-[4-(3-メトキシプロピル)フェニル]イソキノリンを得た。これをそのまま、N-エチルピペラジン (6ml) と100℃で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体

(0.63g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.71-2.74 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 3.39 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.56 (br-t, 4H), 7.27 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (br-t, 1H), 7.53 (br-t, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

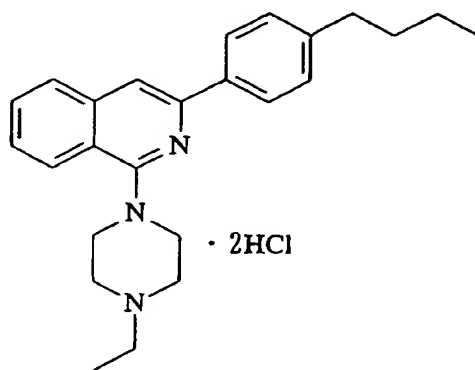
塩酸塩：

融点： 191-192℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.06 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.81-1.88 (m, 2H), 2.68 (br-t, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.35 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.54 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.99 (br-d, 2H), 7.34 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11-8.13 (m, 3H), 11.09 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  390 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 3 3 4 1-(4-エチルピペラジニン-1-イル)-3-[4-(n-ブチル)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1の方法に従い、N-メチル-2-メチルベンズアミド (4.28g) と 4-(n-ブチ

ル) ベンゾニトリル (4.57g) を反応させて、3-[4-(n-ブチル) フェニル] イソキノリン-1-オン (2.51g) を得た。

得られた3-[4-(n-ブチル) フェニル] イソキノリン-1-オン (2.44g) を実施例10-2の方法に従い、オキシ塩化リン (20ml) と反応させて、1-クロロ-3-[4-(n-ブチル) フェニル] イソキノリンを得た。これをそのまま、N-エチルピペラジン (11ml) と100℃で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 (1.78g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.95 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.44 (br-t, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 3H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

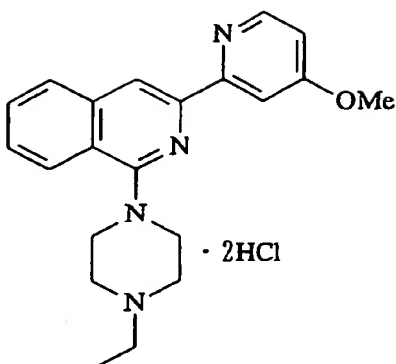
塩酸塩：

融点：190-192℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.29-1.39 (m, 5H), 1.56-1.64 (m, 2H), 2.64 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 4H), 3.98 (br-d, 2H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 2H), 11.33 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 374 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3.3.5 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシピリジン-2-イル) イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-1の方法に従い、N-メチル-2-メチルベンズアミド (4.96g) と2-シアノ-4-メトキシピリジン (4.46g) を反応させて、3-(4-メトキシピリジン-2-イル) イソキノリン-1-オン (2.51g) を得た。

得られた3-(4-メトキシピリジン-2-イル) イソキノリン-1-オン (0.85g) を実施例10-2の方法に従い、オキシ塩化リン (10ml) と反応させて、1-クロロ-3-(4-メトキシピリジン-2-イル) イソキノリンを得た。これをそのまま、N-エチルピペラジン (2.5ml) と100℃で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 (0.40g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.80 (dd, J=2.6, 5.6Hz, 1H), 7.50 (br-t, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.88 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.6Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

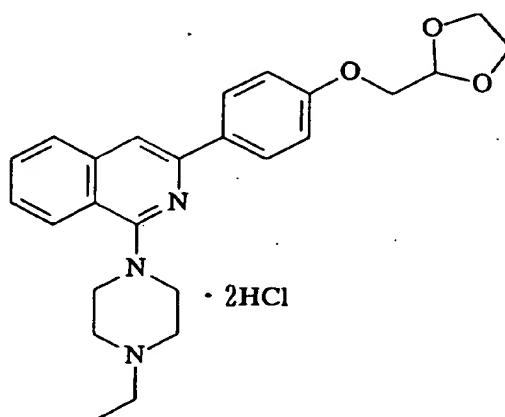
塩酸塩：

融点：172-173℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.59-3.68 (m, 4H), 4.18 (s, 3H), 4.22 (br-d, 2H), 7.50 (br-d, 1H), 7.80 (br-t, 1H), 7.90 (br-t, 1H), 8.09 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.77 (d, J=6.8Hz, 1H), 11.36 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3.3.6 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イルメチルオキシ)フェニル]イソキノリンの合成



実施例7の方法に従い、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリンを得た。

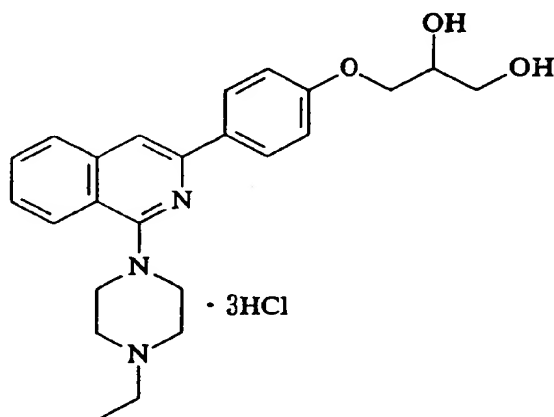
得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.53g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。ここに炭酸カリウム (0.24g) と2-ブロモメチル-1,3-ジオキソラン (250ml) を加え、90℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.47g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 3.97-4.10 (m, 4H), 4.11 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 2H), 5.33 (t,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (br-t, 1H), 7.56 (br-t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  420 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 3 3 7 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン・三塩酸塩の合成



実施例7の方法に従い、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリンを得た。

水素化ナトリウム (0.07g) を  $n$ -ヘキサンで洗浄し、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド (0.5ml) に懸濁させ、氷冷下撹拌した。ここに上記 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.52g) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解して加え、室温で20分間撹拌した。再度氷冷し、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル・トシレート (0.67g) を加え、窒素雰囲気下  $50^\circ\text{C}$  で一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物のアセトナイド保護体 (0.55g) を得た。



上記保護体 (0.53g) に 2N 塩酸 25ml を加えて溶解し、室温で 1 時間放置した。8N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。10% 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 3.79 (dd,  $J=5.2, 11.6\text{Hz}$ , 1H), 3.88 (dd,  $J=4.0, 11.6\text{Hz}$ , 1H), 4.10-4.18 (m, 3H), 7.01 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (br-t, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 9.25 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PE から再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 (0.26g) を得た。

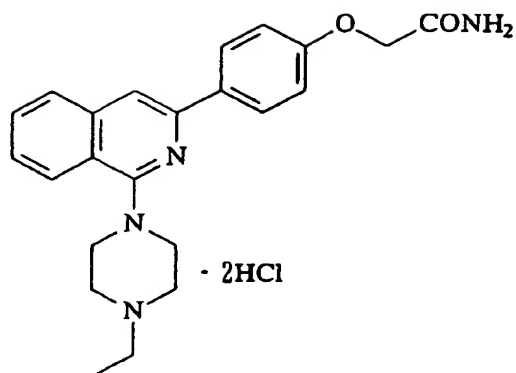
塩酸塩：

融点； 133-135℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.47 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.36-3.41 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.66-3.82 (m, 6H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.16 (dd,  $J=4.4, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 4.29 (br-d, 2H), 7.13 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.71 (br-t, 1H), 7.86 (br-t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.01 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 10.79 (br-s, 1H)

MS (FAB)  $m/z$  408 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 338 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-カルバモイルメトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例7の方法に従い、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリンを得た。

得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.57g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解した。ここに炭酸カリウム (0.24g) とブromo酢酸エチル (210ml) を加え、室温で二日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]イソキノリン (0.57g) を得た。

上記1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(エトキシカルボニルメトキシ)フェニル]イソキノリン (0.55g) に10%アンモニア/エタノール溶液20mlを加えて溶解し、密栓して室温で二日間放置した。溶媒を減圧溜去し、残渣を再結晶 (クロロホルム/n-ヘキサン系) で精製して、無色粉末状の標題化合物の遊離体 (0.47g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 4.58 (s, 2H), 5.64 (br-s, 1H), 6.59 (br-s, 1H), 7.03 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

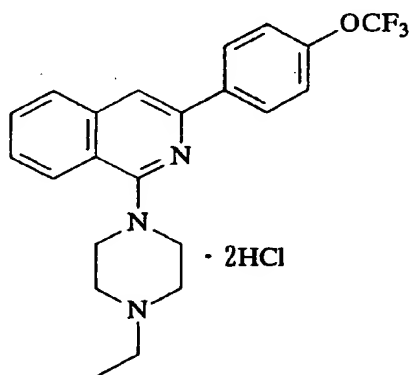
得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／IPEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物 (0.26g) を得た。

塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.50 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 4.00 (br-d, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.09 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (br-s, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.73 (br-t, 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 10.78 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  391 (N+H) $^+$ .

実施例 3.3.9 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1 の方法に従い、N-メチル-2-メチルベンズアミド (5.97g) と 4-トリフルオロメトキシベンズニトリル (7.49g) を反応させて、3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イソキノリン-1-オン (3.04g) を得た。

得られた 3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イソキノリン-1-オン (3.01g) を実施例 10-2 の方法に従い、オキシ塩化リン (20ml) と反応させて、1-クロロ-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イソキノリンを得た。これをそのまま、N-エチルピペラジン (40ml) と 90℃ で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体(3.65g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 7.31 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.48 (br-t, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

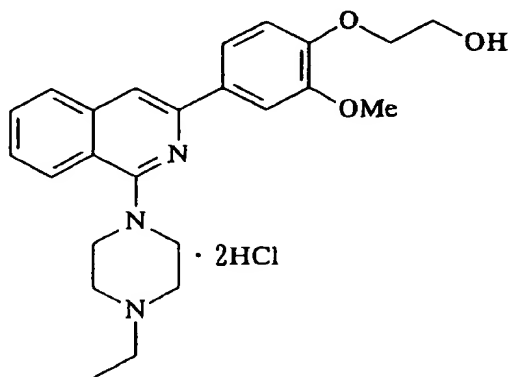
塩酸塩：

融点： 113-115℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.35 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.56-3.63 (m, 4H), 4.01 (br-d, 2H), 7.51 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.64 (br-t, 1H), 7.77 (br-t, 1H), 8.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (br-d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.33 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 11.45 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  402 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 340 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシフェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-1の方法に従い、N-メチル-2-メチルベンズアミド(5.97g)と4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシベンゾニトリル(9.57g)を反応させて、3-[4-(2

-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル]イソキノリン-1-オン (3.20g) を得た。

得られた3-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル]イソキノリン-1-オン (3.15g) を実施例10-2の方法に従い、オキシ塩化リン (20ml) と反応させて、3-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル]-2-クロロイソキノリンを得た。これをそのまま、N-エチルピペラジン (30ml) と炭酸カリウム1.83gを加えて、90℃で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、3-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-3-メトキシフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンを得た。

これをメタノール100mlに溶解し、10%-パラジウム／炭素触媒 (0.50g) を加え、常圧で一晩接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去した。水を加え、次いで炭酸ナトリウムを加えてpH=8とし、不溶物として1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシフェニル]イソキノリンを得た。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシフェニル]イソキノリンを先に濾取したものと合わせ、クロロホルム／n-ヘキサンから再結晶して、無色粉末状の標題化合物の遊離体 (1.20g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-s, 4H), 3.58 (br-s, 4H), 3.97 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 4.00 (s, 3H), 4.20 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.69 (dd,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

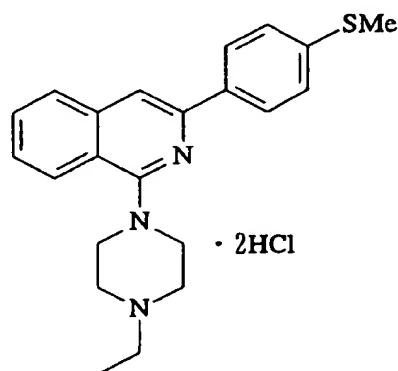
得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／IPEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

融点：128-129℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.53 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.76 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (br-d, 2H), 4.05 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 7.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 10.95 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  408 (M+H) $^+$ .

実施例 3 4 1 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例10-1の方法に従い、N-メチル-2-メチルベンズアミド (5.97g) と4-シアノチオアニソール (5.97g) を反応させて、3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリン-1-オン (5.00g) を得た。

得られた3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリン-1-オン (0.73g) を実施例10-2の方法に従い、オキシ塩化リン (5ml) と反応させて、1-クロロ-3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリンを得た。これをそのまま、N-エチルピペラジン (10ml) と炭酸カリウム (0.36g) を加え、100℃で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の

遊離体 (0.95g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.54 (s, 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 7.35 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

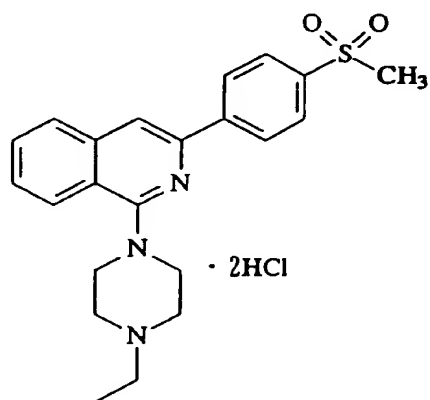
塩酸塩：

融点：215-218℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 2.54 (s, 3H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.54 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.99 (br-d, 2H), 7.39 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.98 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 11.14 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  364 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 3 4 2 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例 10-1の方法に従い、N-メチル-2-メチルベンズアミド (5.97g) と4-シアノ

チオアニソール (5.97g) を反応させて、3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリン-1-オン (5.00g) を得た。

得られた3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリン-1-オン (2.18g) を実施例10-2の方法に従い、オキシ塩化リン (20ml) と反応させて、1-クロロ-3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリンを得た。これをそのまま、N-ホルミルピペラジン (4.66g)、炭酸カリウム (1.13g) およびジメチルスルホキシド (20ml) を加え、100℃で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水 (6回)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色非晶質の1-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリン (2.03g) を得た。

得られた1-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリン (0.80g) をクロロホルム (40ml) に溶解し、氷冷下撹拌した。ここにm-クロロ過安息香酸 (2.63g) をクロロホルム (20ml) に溶解して加え、一晩撹拌した。5N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、1-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)イソキノリン (0.80g) を得た。

得られた1-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)イソキノリン (0.78g) にエタノール (30ml) と8N水酸化ナトリウム水溶液 (740ml) を加え、窒素雰囲気下、4時間加熱還流させた。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、1-(ピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)イソキノリン (0.62g) を淡黄色非晶質として得た。

上記1-(ピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)イソキノリン (0.



61g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(255ml)とヨウ化エチル(146ml)を加え、密栓して50℃で一晩反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水(3回)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物の遊離体(0.46g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.60 (br-t, 4H), 7.54 (br-t, 1H), 7.64 (br-t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

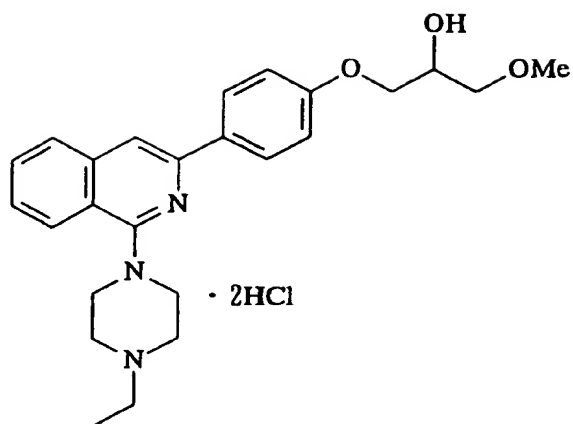
塩酸塩：

融点； 216.5-218℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.23 (br-s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.55 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.04 (br-d, 2H), 7.68 (br-t, 1H), 7.80 (br-t, 1H), 8.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 11.02 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3.4.3 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例7の方法に従い、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリンを得た。

得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.52g) にジメチルスルホキシド (5ml)、2-(メトキシメチル)オキシラン (3ml) および炭酸カリウム (0.21g) を加え、封管中にて、120℃で一日間反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水 (6回)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 (0.15g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.55-3.61 (m, 6H), 4.05-4.12 (m, 2H), 4.18-4.23 (m, 1H), 7.01 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (br-t, 1H), 7.56 (br-t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈殿して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

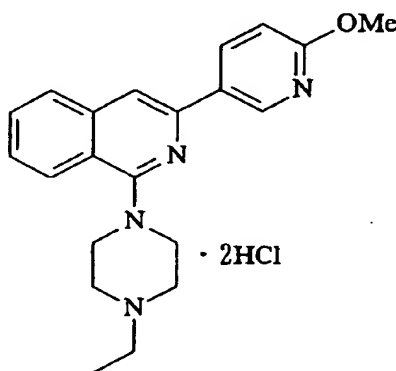
塩酸塩：

融点； 216.5-218℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.33-3.55 (m, 6H), 3.62 (br-d, 2H), 3.94-4.04 (m, 5H), 7.07 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (br-t, 1H), 7.72 (br-t, 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 10.99 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  422 (M+H) $^+$ .

実施例 3 4 4 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)イソキノリンの合成



2-メトキシ-5-トリブチルスタニルピリジン (1.41g) と、実施例 28-2 で得た 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.57g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.10g) の存在下、キシレン中にて、窒素雰囲気下で 30 分間加熱還流させた。冷却後、反応液をろ過し、2N塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで 2 回洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色粉末の標題化合物の遊離体 (0.38g) を得た。

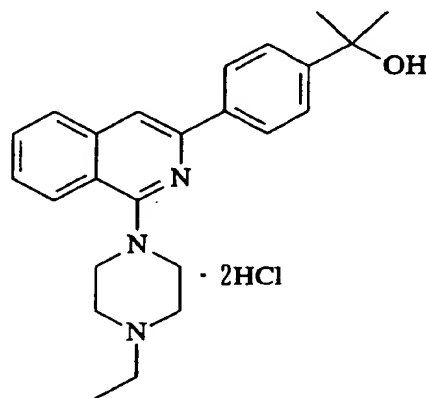
遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.53 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (br-t, 4H), 3.57 (br-t, 4H), 4.00 (s, 3H), 6.82 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (br-t, 1H), 7.5

4 (s, 1H), 7.55 (br-t, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.30 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 8.97 (d, J=2.4Hz, 1H).

MS (FAB) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3 4 5 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]イソキノリンの合成



4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニルホウ酸 (0.41g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.62g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.11g) の存在下、トルエン (50ml) と 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (30ml) 中にて、窒素雰囲気下で 30 分間 120℃ で反応させた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)フェニル]イソキノリンを得た。

これを酢酸エチルに溶解し、2N塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-アセチルフェニル)イソキノリン (0.55g) を得た。

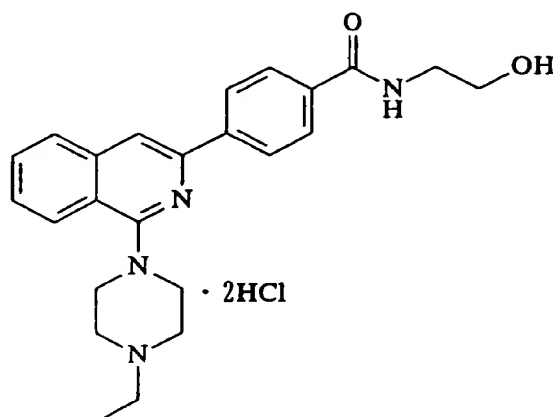
得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-アセチルフェニル)イソキノリン(0.10g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷冷下撹拌した。ここに3.0N-メチルマグネシウムブロミド/エーテル溶液(1.1ml)を加え、さらに1.5時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、10%炭酸ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて撹拌し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体(0.05g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.63 (s, 6H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 7.45 (br-t, 1H), 7.56-7.61 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  376 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 3 4 6 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-(2-ベンジルオキシエチル)-4-トリブチルスタニルベンズアミド(1.23g)と3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(0.49g)を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.13g)の存在下、キシレン中窒素雰囲気下、

3時間加熱還流させた。冷却後、反応液をろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製した。さらに得られた生成物を酢酸エチルに溶解し、2N塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ベンジルオキシエチル)カルバモイル]フェニル]イソキノリン(0.17g)を得た。

得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ベンジルオキシエチル)カルバモイル]フェニル]イソキノリン(0.17g)を常法によって塩酸塩とした。この塩酸塩をメタノール(10ml)に溶解し、10%-パラジウム/炭素触媒(0.03g)を加え、常圧で二日間接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去した。水を加え、次いで炭酸ナトリウムを加えてpH=8とし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色非晶質の遊離化合物の遊離体(0.05g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 2.84 (br-s, 1H), 3.58 (br-t, 4H), 3.65 (br-q, 2H), 3.85 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 6.88 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈殿して、黄色粉末状の遊離化合物を得た。

塩酸塩：

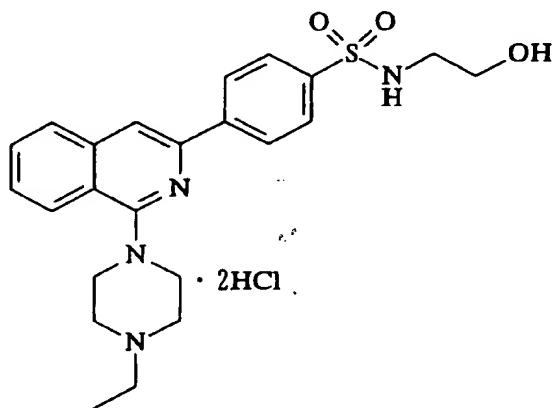
融点： 154-155℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 4H), 3.51-3.57 (m, 4H), 3.64 (br-d, 2H), 4.02 (br-d, 2H), 7.65 (br-t, 1H), 7.

7.8 (br-t, 1H), 8.00-8.03 (m, 3H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.58 (t, J=5.6Hz, 1H), 10.96 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 405 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3 4 7 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ヒドロキシエチル)スルファモイル]フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-(2-ベンジルオキシエチル)4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (0.92g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.42g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.09g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、45分間加熱還流させた。冷却後、反応液をろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製した。さらに得られた生成物を酢酸エチルに溶解し、2N塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、淡褐色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ベンジルオキシエチル)スルファモイル]フェニル]イソキノリン (0.34g) を得た。

得られた 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ベンジルオキシエチル)スルファモイル]フェニル]イソキノリン (0.34g) を常法によって塩酸塩とした。この塩酸塩をメタノール (20ml) に溶解し、10%-パラジウム/炭素触媒 (0.08g) を加

え、常圧で二日間接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去した。水を加え、次いで炭酸ナトリウムを加えてpH=8とし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体(0.19g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.16 (br-q, 2H), 3.60 (br-t, 2H), 3.72 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 4.93 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (br-t, 1H), 7.64 (br-t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

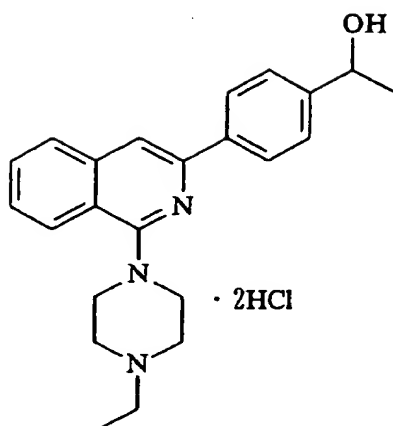
融点： 136-138.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.84 (br-q, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.39 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.04 (br-d, 2H), 7.67 (br-t, 1H), 7.71 (br-t, 1H), 7.79 (br-t, 1H), 7.93 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 10.69 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  441 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 3.4.8 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩または下記の分析データおよび合成手順より同定される化合物の合成





実施例345で中間体として得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-アセチルフェニル)イソキノリン(0.20g)をメタノール20mlに溶解し、TLC上にて出発物質が消失するまで水素化ホウ素ナトリウムを加えた。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体(0.13g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.54 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 2.43 (br-s, 1H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (br-t, 4H), 3.57 (br-t, 4H), 4.95 (q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (br-t, 1H), 7.47 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

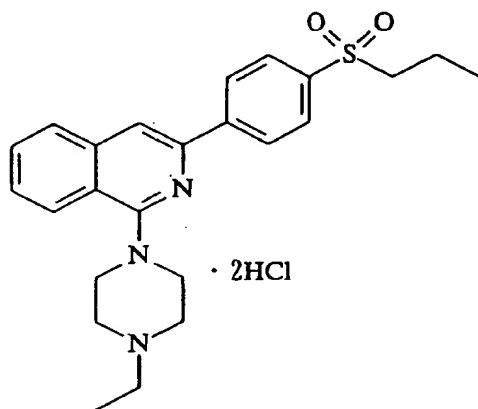
融点； 135.5-136℃

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.37 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.01 (br-d, 2H),

4.79 (q,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.61 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=8.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 2H), 10.79 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  362 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 349 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



(4-トリブチルスタニルフェニル)プロピルスルホン (1.24g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.54g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.15g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一日間加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、ろ過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.60g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.01 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.18 (t,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 3H), 1.77-1.83 (m, 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.09-3.13 (m, 2H), 3.59 (br-t,

4H), 7.54 (br-t, 1H), 7.62 (br-t, 1H), 7.83 (br-d, 1H), 7.98 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (br-d, 1H), 8.35 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

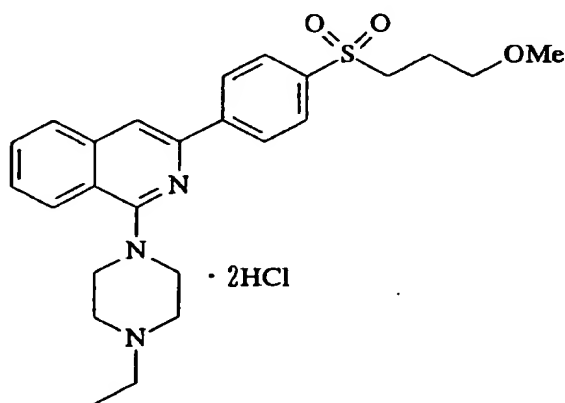
塩酸塩：

融点； 240.5-242℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.94 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.55-1.65 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.28-3.40 (m, 4H), 3.50-3.64 (m, 4H), 4.03 (br-d, 2H), 7.68 (br-t, 1H), 7.80 (br-t, 1H), 8.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.05 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.28 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 11.25 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  424 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 350 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[(3-メトキシプロピル)スルホニル]フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



(4-トリブチルスタニルフェニル) (3-メトキシプロピル) スルホン (1.70g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル) イソキノリン (0.93g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.20g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下、一日間加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、ろ過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH

=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体(0.87g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.99-2.06 (m, 2H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.44 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.61 (br-t, 4H), 7.53 (br-t, 1H), 7.64 (br-t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H) .

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

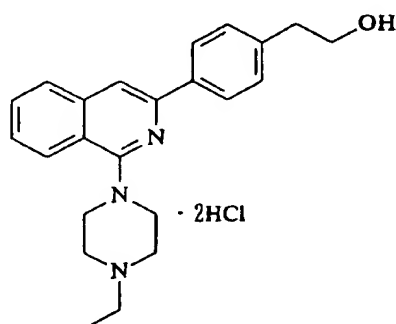
塩酸塩：

融点：177.5-180℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.76-1.83 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 6H), 3.53 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.04 (br-d, 2H), 7.68 (br-t, 1H), 7.80 (br-t, 1H), 8.03 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 10.85 (br-s, 1H) .

MS (FAB)  $m/z$  454 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 3 5 1 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



4-(2-ベンジルオキシエチル)フェニルホウ酸 (0.40g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.65g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.09g) の存在下、トルエン (50ml) 中と 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (30ml) にて、窒素雰囲気下で 1 時間加熱還流させた。ここに 4-(2-ベンジルオキシエチル)フェニルホウ酸 (0.40g) を追加し、1.5 時間加熱還流させた。再度 4-(2-ベンジルオキシエチル)フェニルホウ酸 (0.40g) を追加し、一晩加熱還流させた。有機層を分離し、2N 塩酸で 2 回抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系、次いで酢酸エチル/アセトン系) で精製して、無色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]イソキノリン (0.48g) を得た。

得られた 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ベンジルオキシエチル)フェニル]イソキノリン (0.46g) を、常法によって塩酸塩とした。この塩酸塩をメタノール (50ml) に溶解し、10%-パラジウム/炭素触媒 (0.10g) を加え、常圧で一晩接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去した。水を加え、次いで 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH=8 とし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.24g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 2.94 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.59 (br-t, 4H), 3.91 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶し

て、黄色粉末状の標題化合物を得た。

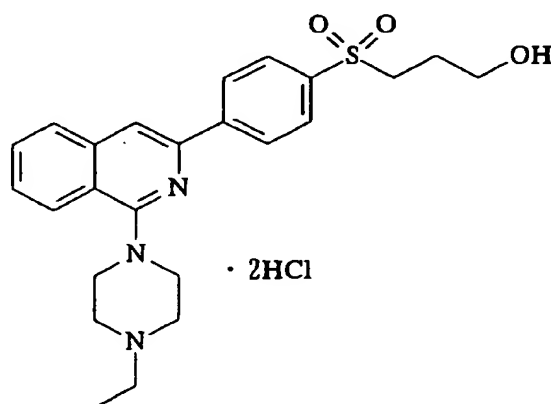
塩酸塩：

融点：134-136℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.79 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.55 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.65 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.99 (br-d, 2H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 11.12 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3.5.2 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)スルホニルフェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



(4-トリブチルスタニルフェニル) (3-ベンジルオキシプロピル) スルホン (5.78g) と 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (2.13g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.58g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、7時間加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、ろ過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色非晶質の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ベンジルオキシプロピル)スルホニルフェニル]イソキノリン(2.56g)を得た。

得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ベンジルオキシエチル)スルホニルフェニル]イソキノリン(2.56g)を常法によって塩酸塩とした。この塩酸塩をメタノール(50ml)に溶解し、10%-パラジウム/炭素触媒(0.07g)を加え、常圧で一晩接触還元した。ここに10%-パラジウム/炭素触媒(0.05g)を追加し、さらに常圧で1日間接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去した。水を加え、次いで1N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=8とし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色非晶質の標題化合物の遊離体(1.23g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.59 (br-t, 4H), 3.75 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (br-t, 1H), 7.64 (br-t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)。

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄色針状晶の標題化合物を得た。

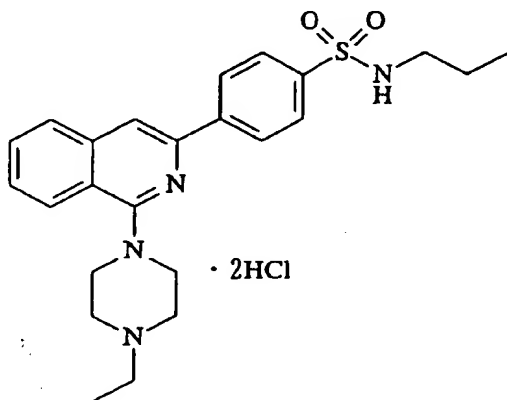
塩酸塩：

融点； 213-215℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.67-1.74 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.33-3.44 (m, 6H), 3.51 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.05 (br-d, 2H), 7.68 (br-t, 1H), 7.80 (br-t, 1H), 8.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 10.68 (br-s, 1H)。

MS (FAB)  $m/z$  439 (N+H) $^+$ 。

実施例 3.5.3 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-プロピルスルファモイル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-プロピル-4-トリブチルスチルベンゼンスルホンアミド (1.05g) と 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.46g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.12g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.41g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.89 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.52 (tq,  $J=7.2, 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 2.97 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (br-t, 4H), 4.38 (br-t, 1H), 7.52 (br-t, 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。



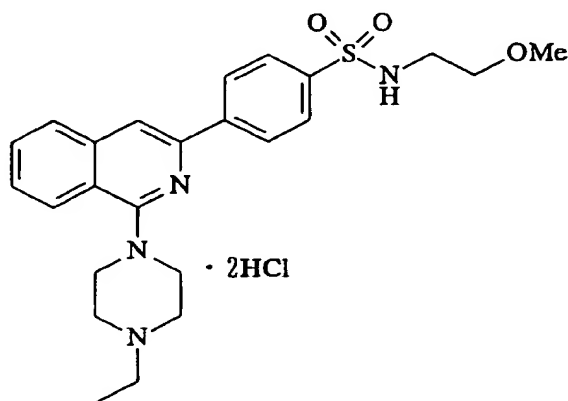
塩酸塩：

融点： 226.5-227.5℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.81 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.40 (tq, J=7.2Hz, 2H), 2.74 (br-q, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.50 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.05 (br-d, 2H), 7.65-4.70 (m, 2H), 7.79 (br-t, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.8Hz, 2H), 10.56 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 354 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-メトキシエチル)スルファモイル]フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-(2-メトキシエチル)-4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (1.07g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.45g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.12g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非

品質の標題化合物の遊離体 (0.43g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.17 (dt,  $J=5.0, 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.28 (s, 3H), 3.43 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (br-t, 4H), 4.87 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (br-t, 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

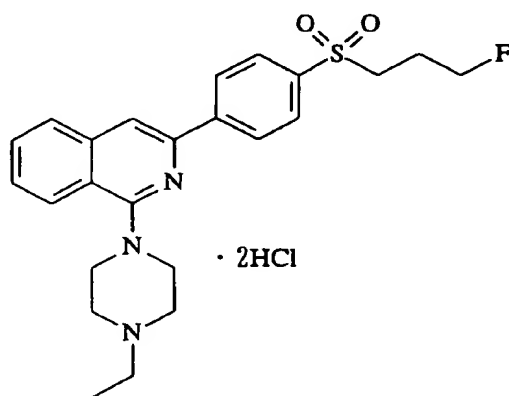
塩酸塩：

融点； 222-224℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.95 (dt,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 3.18 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.33 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 3.36 (br-t, 2H), 3.56 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.04 (br-d, 2H), 7.67 (br-t, 1H), 7.79 (br-t, 1H), 7.84 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.03 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 11.09 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  455 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 355 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-フルオロプロピル)スルホニルフェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



無水塩化メチレン (3ml) にジエチルアミノサルファー・トリフルオリド (DAST, 0.14ml) を加え、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  で攪拌した。ここに実施例 352 で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)スルホニルフェニル]イソキノリン (0.31g) を塩化メチレン (5ml) に溶解して加え、さらに 6 時間攪拌した。ここで DAST (0.09ml) を追加し、さらに一晩攪拌した。内温は室温となった。クロロホルムで反応液を希釈し、10% 炭酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.23g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.11-2.26 (m, 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.60 (br-t, 4H), 4.53 (dt,  $J=5.6, 46.8\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (br-t, 1H), 7.64 (br-t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、淡黄色針状晶の標題化合物を得た。

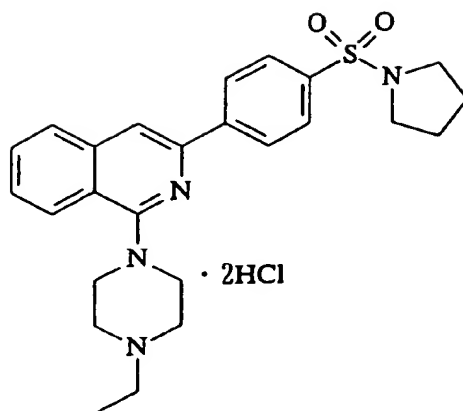
塩酸塩：

融点；  $224-225^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.90-2.04 (m, 2H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 4H), 3.64 (br-d, 2H), 4.05 (br-d, 2H), 4.50 (dt,  $J=6.0, 46.8\text{Hz}$ , 2H), 7.69 (br-t, 1H), 7.81 (br-t, 1H), 8.03-8.06 (m, 3H), 8.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (s, 1H), 8.48 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 10.62 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  442 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

実施例 3 5 6 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(ピロリジン-1-イル)スルホニルフェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



4-(4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (1.17g) と 3-ブロモ  
 4-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.64g) を、テトラキストリフェニ  
 ルホスフィンパラジウム (0) (0.09g) の存在下、キシレン中にて、窒素雰囲気下、  
 一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を  
 2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液で pH  
 =10 として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄  
 し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラム  
 クロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化  
 合物の遊離体 (0.47g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.76-1.79 (m, 4H), 2.57 (q,  
 J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.60 (br-t, 4H), 7.52 (br-t, 1H), 7.  
 64 (br-t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.  
 4Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.6Hz, 2H) .

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱し  
 て、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

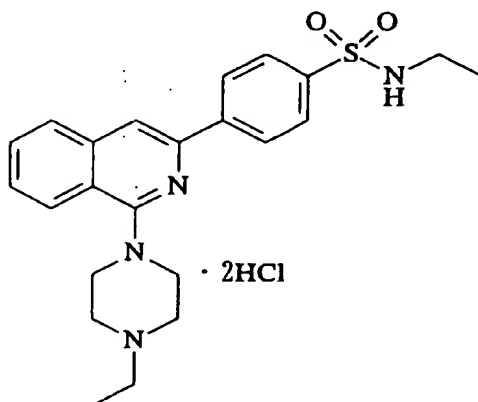
塩酸塩：

融点； 238.5-240℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.65-1.68 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 6H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.56 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.02 (br-d, 2H), 7.68 (br-t, 1H), 7.80 (br-t, 1H), 7.94 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.05 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 11.17 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  451 (M+H) $^+$ .

実施例 3.5.7 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-エチル-4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (1.05g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.61g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.09g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.49g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.14 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.5

7 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.07 (dq, J=6.0, 7.2Hz, 2H), 3.60 (br-t, 4H), 4.30 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.52 (br-t, 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.4Hz, 2H).

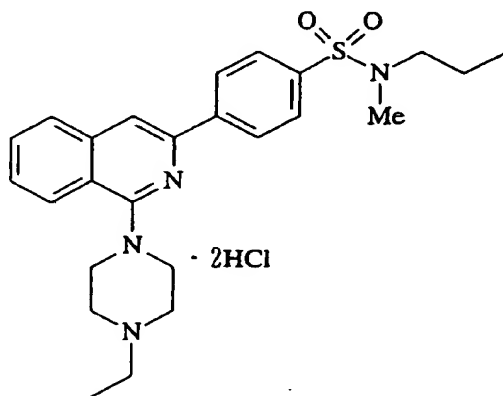
得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

融点：147-149℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.79-2.86 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.32-3.4 (m, 2H), 3.53 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.04 (br-d, 2H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.79 (br-t, 1H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 10.86 (br-s, 1H).  
MS (FAB) m/z 425 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 358 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチル-N-プロピルスルファモイル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-メチル-N-プロピル-4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (2.00g) と 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.64g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.15g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。

濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体(0.56g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.95 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.59 (tq, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 2.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75-2.78 (77H), 3.01 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.60 (br-t, 4H), 7.52 (br-t, 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.6Hz, 2H) .

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

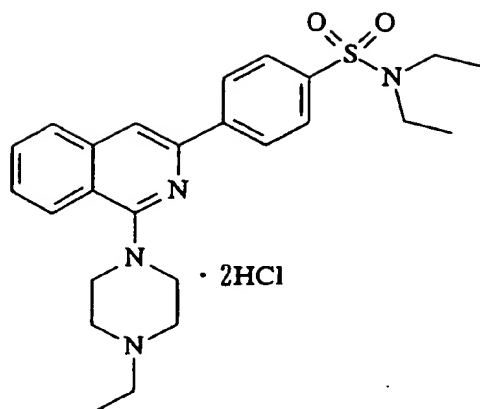
塩酸塩：

融点； 199.5-200.5℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.86 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.50 (tq, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.95 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.56 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.02 (br-d, 2H), 7.68 (br-t, 1H), 7.80 (br-t, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 11.18 (br-s, 1H) .

MS (FAB) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 359 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N,N-ジエチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N,N-ジエチル-4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (1.29g) と 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.55g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.10g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH = 10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.48g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H), 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.28 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H), 3.60 (br-t, 4H), 7.52 (br-t, 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

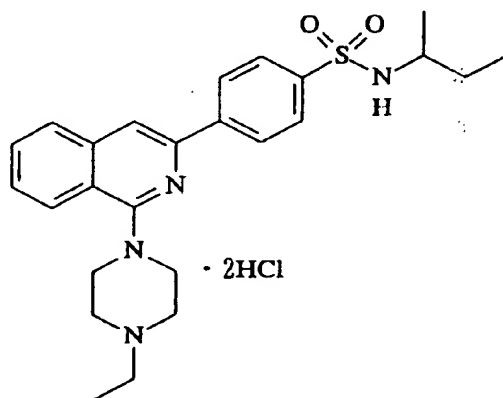
融点； 210-212℃ (分解)



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.07 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 6H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.56 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 4.02 (br-d, 2H), 7.67 (br-t, 1H), 7.79 (br-t, 1H), 7.92 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H), 8.41 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 11.22 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  453 (M+H) $^+$ .

実施例 360 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(1-メチルプロピル)スルファモイル]フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-(1-メチルプロピル)-4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (0.98g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.42g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.08g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.36g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.83 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.06 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.1

7 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.39-1.47 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.59 (br-t, 4H), 4.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (br-t, 1H), 7.61 (br-t, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

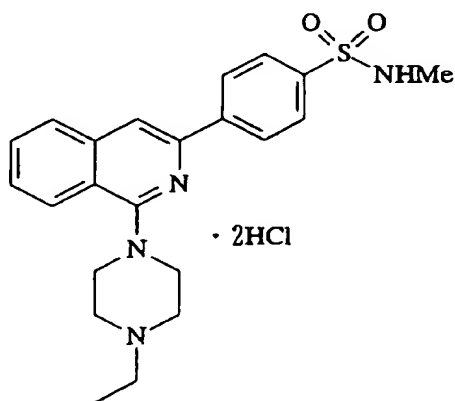
塩酸塩：

融点： 155-156℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 0.374 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.30-1.37 (m, 5H), 3.08-3.27 (m, 3H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.54 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.04 (br-d, 2H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67 (br-t, 1H), 7.79 (br-t, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 10.95 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 453 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3.6.1 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-メチル-4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (1.23g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.73g) を、テトラキストリフェニル

ホスフィン巴拉ジウム (0) (0.10g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体(0.38g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (s, 1.5H), 2.72 (s, 1.5H), 2.77 (br-t, 4H), 3.60 (br-t, 4H), 4.35 (br-q, 1H), 7.53 (br-t, 1H), 7.64 (br-t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.32 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PEから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

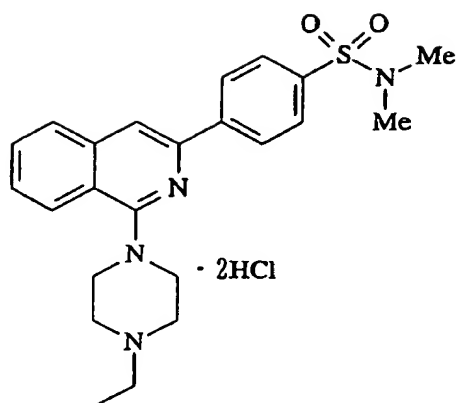
塩酸塩：

融点：170-172℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.46 (br-d, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.56 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.03 (br-d, 2H), 7.57 (br-s, 1H), 7.67 (br-t, 1H), 7.79 (br-t, 1H), 7.91 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 11.11 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  411 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 3 6 2 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N, N-ジメチル-4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (1.21g) と 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.55g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.10g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH = 10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.51g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.77 (br-t, 4H), 3.61 (br-t, 4H), 7.53 (br-t, 1H), 7.64 (br-t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.11 (br-d, 1H), 8.34 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

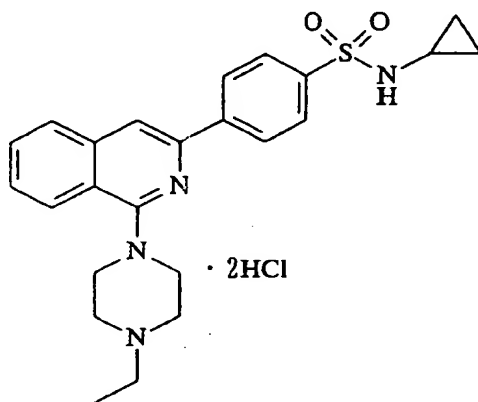
融点； 155-156℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.66 (s, 6H), 3.21-3.27

(m, 2H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.54 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.03 (br-d, 2H), 7.68 (br-t, 2H), 7.80 (br-t, 2H), 7.88 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.6Hz, 2H), 10.97 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 425 (M+H)+.

実施例 3 6 3 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-シクロプロピルスルファモイル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-シクロプロピル-4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (1.00g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.56g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム (0) (0.08g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.43g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.39-0.52 (m, 4H), 1.08 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.15 (br-s, 1H), 2.68 (br-t, 4H), 3.47 (br-t, 4H), 7.62 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.92 (d,

$J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

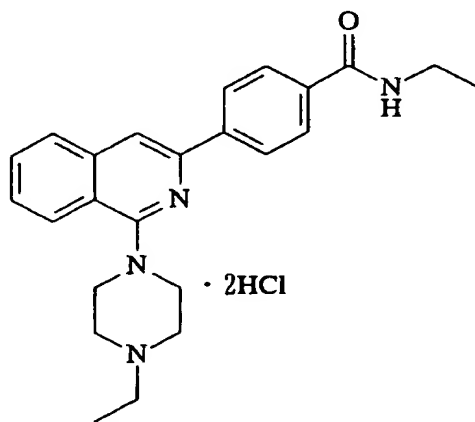
塩酸塩：

融点； 158-159.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.39-0.53 (m, 4H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.16 (br-s, 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.56 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.04 (br-d, 2H), 7.67 (br-t, 1H), 7.80 (br-t, 1H), 7.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 8.16 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H), 8.43 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 11.14 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  437 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 364 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-エチルカルバモイル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-エチル-4-トリブチルスタニルベンズアミド (1.35g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.82g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.12g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エ

チルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色粉末の標題化合物の遊離体(0.58g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.29 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.54 (dq,  $J=5.6, 7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (br-t, 4H), 6.14 (br-t, 1H), 7.50 (br-t, 1H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

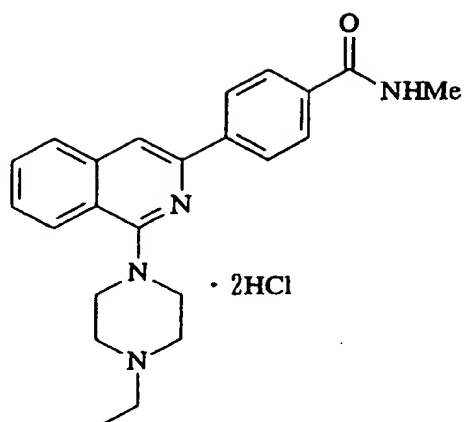
塩酸塩：

融点：160-160.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 2H), 3.55 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.02 (br-d, 2H), 7.64 (br-t, 1H), 7.77 (br-t, 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.59 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 11.07 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  389 (M+H) $^+$ .

実施例 3 6 5 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチルカルバモイル)フエニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-メチル-4-トリブチルスタニルベンズアミド (1.35g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.82g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.12g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色粉末の標題化合物の遊離体 (0.58g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.05 (s, 1.5H), 3.06 (s, 1.5H), 3.60 (br-t, 4H), 6.21 (br-q, 1H), 7.49 (br-t, 1H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.23 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) .

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPE から再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

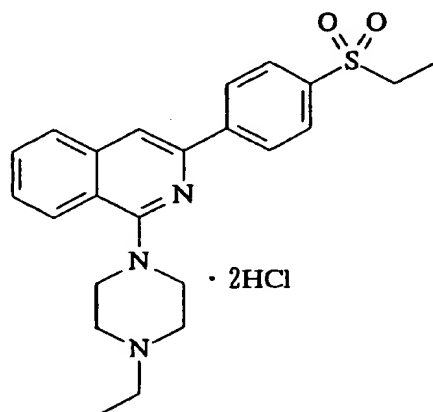
融点； 161.5-163℃



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.82 (s, 1.5H), 2.83 (s, 1.5H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.53 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.02 (br-d, 2H), 7.65 (br-t, 1H), 7.77 (br-t, 1H), 7.98 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.02 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.55 (br-q, 1H), 10.90 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  375 (M+H) $^+$ .

実施例 3 6 6 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(エチルスルホニル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



エチル (4-トリブチルスタニルフェニル) スルホン (1.53g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.71g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.13g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一日加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、ろ過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.68g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.16 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.61 (br-t, 4H), 7.53 (br-t, 1H), 7.64 (br-t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、メタノール／IPEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

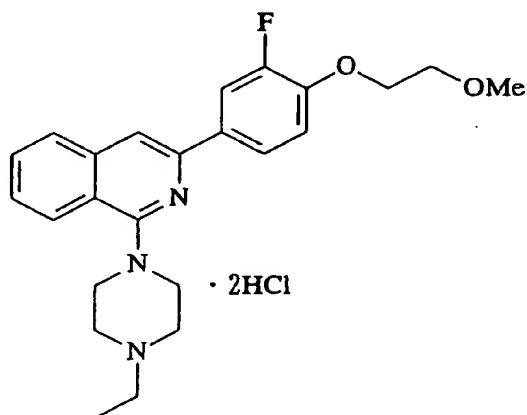
塩酸塩：

融点： 150-151.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.14 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.0-3.27 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 4H), 3.55 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.04 (br-d, 2H), 7.68 (br-t, 1H), 7.80 (br-t, 1H), 8.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 11.07 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  410 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 3 6 7 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシエトキシフェニル)イソキノリン・2塩酸塩の合成



4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニルホウ酸 (1.97g) と 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (2.57g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.09g) の存在下、トルエン (250ml) および 10% 炭酸ナトリウム水溶

液 (150ml) 中、窒素雰囲気下にて2時間加熱還流させた。ここに4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニルホウ酸 (0.99g) を追加して、30分間加熱還流させた。再度4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニルホウ酸 (1.43g) を追加し、一晚加熱還流させた。有機層を分離し、2N塩酸で2回抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、褐色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)イソキノリンを得た (3.19g)。

得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェニル)イソキノリン (3.19g) を常法によって塩酸塩とした。この塩酸塩をメタノール (200ml) に溶解し、10%-パラジウム/炭素触媒 (0.31g) を加え、常圧で三日間接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去した。水を加え、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (1.01g) を得た。

水素化ナトリウム (0.03g) をn-ヘキサンで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に懸濁させて、氷冷下撹拌した。ここに上記1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.20g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解して加え、室温で50分間撹拌した。再度氷冷し、2-メトキシエチルブロミド (79ml) を加え、窒素雰囲気下、50℃で一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.

16g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (br-t, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.58 (br-t, 4H), 3.79-3.82 (m, 2H), 4.24-4.26 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.6, 8.6Hz, 1H), 7.45 (br-t, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.95 (dd, J=2.0, 12.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、淡黄褐色粉末状の標題化合物を得た。

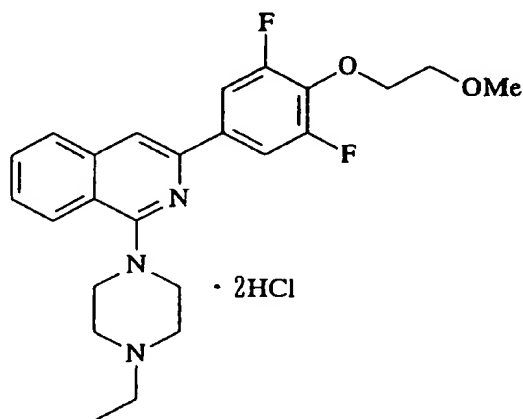
塩酸塩：

融点； 112.5-114℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.52 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.71-3.73 (m, 2H), 4.00 (br-d, 2H), 4.24-4.26 (m, 2H), 7.31 (dd, J=8.8, 8.8Hz, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.95-8.06 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 10.96 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3 6 8 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシエトキシフェニル)イソキノリン・2塩酸塩の合成



4-ベンジルオキシ-3,5-ジフルオロフェニルホウ酸 (1.97g) と 3-ブロモ-1-(4-エ

チルピペラジン-1-イル)イソキノリン (5.20g)を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.50g)の存在下、トルエン250mlおよび10%炭酸ナトリウム水溶液 (150ml) 中にて、窒素雰囲気下、1時間加熱還流させた。ここに4-ベンジルオキシ-3,5-ジフルオロフェニルホウ酸 (1.15g)を追加し、1時間加熱還流させた。再度4-ベンジルオキシ-3,5-ジフルオロフェニルホウ酸 (1.15g)を追加し、一晚加熱還流させた。有機層を分離し、2N塩酸で2回抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄後、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、褐色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジフルオロフェニル)イソキノリンを得た (6.44g)。

得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジフルオロフェニル)イソキノリン (6.44g)を常法によって塩酸塩とした。この塩酸塩をメタノール (200ml) に溶解し、10%-パラジウム/炭素触媒 (0.48g)を加え、常圧で一晩接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去した。水を加え、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去し、淡褐色非晶質の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (3.36g)を得た。

水素化ナトリウム (0.04g)をn-ヘキサンで洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミド (2ml)に懸濁させ、氷冷下撹拌した。ここに上記1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.30g)をN,N-ジメチルホルムアミド (2ml)に溶解して加え、室温で50分間撹拌した。再度氷冷し、2-メトキシエチルブロミド (115ml)を加え、窒素雰囲気下、50℃で一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(クロロホルム/メタノール系)で精製して、褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.26g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (br-t, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.56 (br-t, 4H), 3.74-3.76 (m, 2H), 4.32-4.34 (m, 2H), 7.47 (br-t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.69-7.77 (m, 3H), 8.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、メタノール/エーテルから再沈澱して、淡黄褐色粉末状の標題化合物を得た。

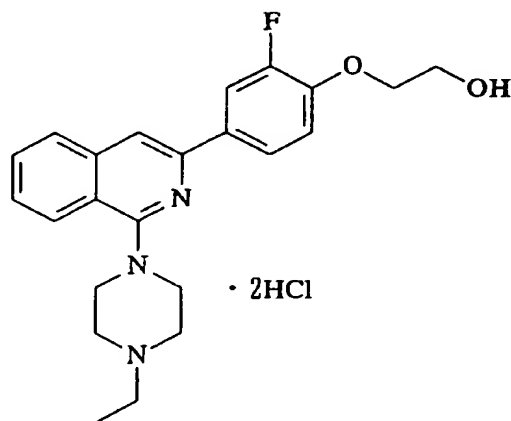
塩酸塩：

融点：110-112℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.55 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 4.01 (br-d, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 7.64 (br-t, 1H), 7.77 (br-t, 1H), 7.93-7.80 (m, 3H), 8.13 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (s, 1H), 11.20 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  428 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 369 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



水素化ナトリウム (0.08g) を  $n$ -ヘキサンで洗浄し、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド

(0.5ml)に懸濁させ、氷冷下撹拌した。ここに実施例367と同様にして得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン(0.50g)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解して加え、室温で30分間撹拌した。再度氷冷し、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルブロミド(0.51g)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解して加え、窒素雰囲気下50℃で一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]フェニル)イソキノリン(0.62g)を得た。

得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]フェニル)イソキノリン(0.62g)をテトラヒドロフラン(6ml)に溶解した。ここに1.0M-テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液(1.46ml)を加え、2時間撹拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣を酢酸エチルに溶解して、水洗(3回)、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、黄色粉末の標題化合物の遊離体(0.42g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 4.02 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 4.22 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.07 (dd,  $J=8.6, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.96 (dd,  $J=2.2, 13.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、淡黄褐色粉末状の標題化合物を得た。

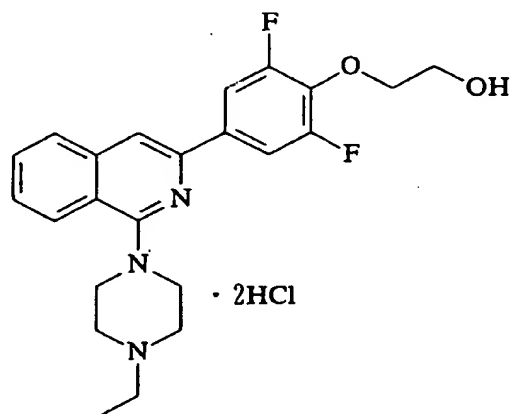
塩酸塩：

融点： 119-120℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.52 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.77 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 4.00 (br-d, 2H), 4.15 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (dd,  $J=8.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.04 (dd,  $J=2.0, 13.2\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 10.93 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  396 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 370 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



水素化ナトリウム (0.07g) を  $n$ -ヘキサンで洗浄し、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド (0.5ml) に懸濁させ、氷冷下撹拌した。ここに実施例 368 と同様にして得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.52g) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解して加え、室温で 50 分間撹拌した。再度氷冷し、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチルブロミド (0.51g) を  $N,N$ -ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解して加え、窒素雰囲気下、50℃で一晩撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、褐色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[2-(tert-ブチルジメチルシリル



ルオキシ)エトキシ]フェニル]イソキノリン (0.62g)を得た。

得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エトキシ]フェニル]イソキノリン (0.62g)をテトラヒドロフラン6mlに溶解した。ここに1.0M-テトラブチルアンモニウムフルオリド/テトラヒドロフラン溶液(1.41ml)を加え、75分間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣を酢酸エチルに溶解して、水洗(3回)、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色粉末の標題化合物の遊離体(0.46g)を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 3.93 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.31 (t, J=4.4Hz, 2H), 7.49 (br-t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.61 (br-t, 1H), 7.72-7.80 (m, 3H), 8.08 (d, J=8.4Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、黄褐色粉末状の標題化合物を得た。

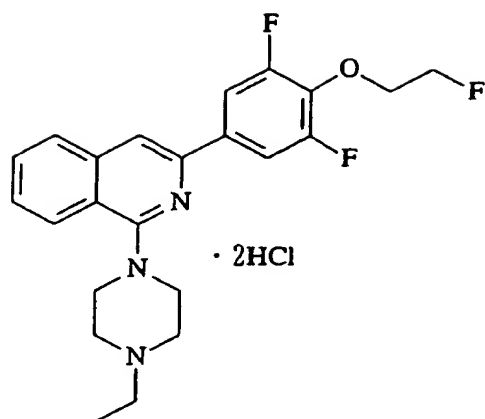
塩酸塩:

融点: 112.5-114℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.30-3.38 (m, 2H), 3.52 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.71 (d, J=5.0Hz, 2H), 4.20 (d, J=5.0Hz, 2H), 7.64 (br-t, 1H), 7.77 (br-t, 1H), 7.92-7.99 (m, 3H), 8.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.97 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 414 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例371 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3,5-ジフルオロ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



水酸化ナトリウム (0.05g) を *n*-ヘキサンで洗浄し、*N,N*-ジメチルホルムアミド (0.5ml) に懸濁させ、氷冷下攪拌した。ここに実施例368と同様にして得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン (0.31g) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解して加え、室温で35分間攪拌した。再度氷冷し、2-フルオロエチルブロミド (95ml) を加え、窒素雰囲気下、50℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.20g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (br-t, 4H), 3.57 (br-t, 4H), 4.43 (dt, J=4.0, 28.4Hz, 2H), 4.75 (dt, J=4.0, 47.2Hz, 2H), 7.48 (br-t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.70-7.78 (m, 3H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

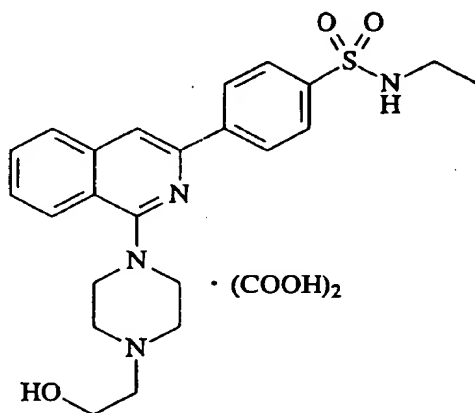
塩酸塩：

融点：105.0-105.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.48 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.03 (br-d, 2H), 4.43 (dt,  $J=3.8, 30.4\text{Hz}$ , 2H), 4.73 (dt,  $J=3.8, 48.0\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (br-t, 1H), 7.78 (br-t, 1H), 7.96-8.02 (m, 3H), 8.13 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (s, 1H), 10.57 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  416 (M+H) $^+$ .

実施例 372 1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



N-エチル-4-トリブチルスタニルベンゼンスルホンアミド (1.42g) と 3-ブromo-1-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.82g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.12g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 5N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、1-[4-ホルミルピペラジン-1-イル]-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン (0.45g) を得た。

得られた 1-[4-ホルミルピペラジン-1-イル]-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン (0.45g) にエタノール (20ml) と 8N 水酸化ナトリウム水溶液

(651ml)を加え、窒素雰囲気下、1.5時間加熱還流させた。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、1-(ピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン(0.49g)を、無色粉末として得た。

上記1-(ピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン(0.49g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(290ml)とエチレンブROMヒドリン(185ml)を加え、窒素雰囲気下、50℃で一晩反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水(4回)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、無色粉末状の標題化合物の遊離体(0.20g)を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ(ppm) 1.14(t, J=7.2Hz, 3H), 2.71(t, J=5.4Hz, 2H), 2.84(br-t, 4H), 3.07(dq, J=6.2, 7.2Hz, 2H), 3.59(br-s, 4H), 3.71(t, J=5.4Hz, 2H), 4.30(t, J=6.2Hz, 1H), 7.54(br-t, 1H), 7.65(br-t, 1H), 7.79(s, 1H), 7.84(d, J=8.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.6Hz, 2H), 8.10(d, J=8.4Hz, 1H), 8.31(d, J=8.6Hz, 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、無色粉末状の標題化合物を得た。

シュウ酸塩:

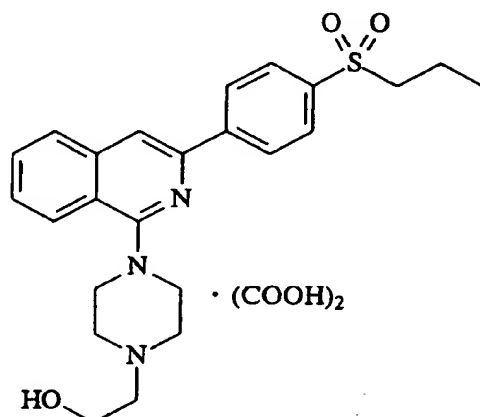
融点; 172-174℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ(ppm) 1.00(t, J=7.2Hz, 3H), 2.79-2.86(m, 2H), 2.92(br-s, 2H), 3.15(br-s, 4H), 3.61(br-s, 4H), 3.70(t, J=7.2Hz, 2H), 7.61-7.67(m, 2H), 7.77(br-t, 1H), 7.91(d, J=8.6Hz, 2H), 8.01(d, J=8.0Hz, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.40(d, J=8.6Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 441 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3 7 3 1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-3-[4-(プロピル

スルホニル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



プロピル-(4-トリブチルスタニルフェニル)スルホン (1.59g) と 3-プロモ-1-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.93g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.13g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 5N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 とし酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、1-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-3-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]イソキノリン (0.76g) を得た。

得られた 1-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)-3-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]イソキノリン (0.72g) にエタノール (25ml) と 8N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.06ml) を加え、窒素雰囲気下、1.5 時間加熱還流させた。溶媒を減圧溜去し、残渣に水と酢酸エチルを加え、有機層を分離した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、1-(ピペラジン-1-イル)-3-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]イソキノリン (0.61g) を無色粉末として得た。

上記 1-(ピペラジン-1-イル)-3-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]イソキノリン (0.61g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、トリエチルアミン (401μ

1) とエチレンブロモヒドリン (255  $\mu$ l) を加え、窒素雰囲気下、50℃で一晩反応させた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水 (4回)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、無色粉末の標題化合物の遊離体 (0.59g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.02 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.74-1.83 (m, 2H), 2.71 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 2.85 (br-t, 4H), 3.09-3.13 (m, 2H), 3.59 (br-s, 4H), 3.71 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 7.55 (br-t, 1H), 7.65 (br-t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、無色粉末状の標題化合物を得た。

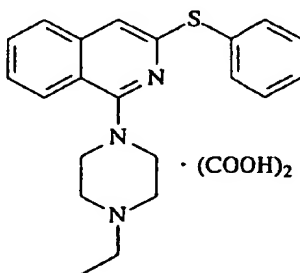
シュウ酸塩：

融点：127-129℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.55-1.64 (m, 2H), 3.04 (br-s, 2H), 3.27 (br-s, 4H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.66 (br-s, 4H), 3.73 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 7.66 (br-t, 1H), 7.78 (br-t, 1H), 8.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.03 (br-d, 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (s, 1H), 8.46 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  440 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 374 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(フェニルチオ)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.51g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。ここに 2.5M-*n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (0.73ml) を滴下し、さらに 1 時間攪拌した。次いで、ジフェニルジスルフィド (0.40g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解して加え、さらに一晩攪拌しつつ室温まで昇温させた。水を加えて酢酸エチルで抽出し、2N 水酸化ナトリウム水溶液をで洗浄し (3 回)、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、黄色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.35g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.14 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.51 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (br-t, 4H), 3.46 (br-t, 4H), 6.87 (s, 1H), 7.34-7.66 (m, 8H), 7.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/IPE から再結晶して、無色粉末状の標題化合物を得た。

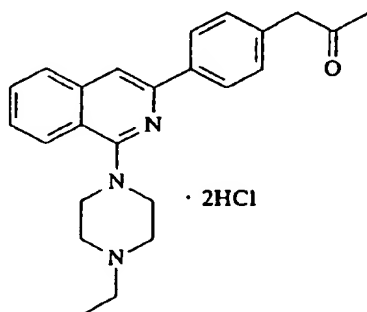
シュウ酸塩：

融点；  $181.5-183^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.22 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.02-3.09 (m, 2H), 3.22 (br-s, 4H), 3.53 (br-s, 4H), 7.44-7.79 (m, 9H), 8.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  350 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

実施例 375 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-(2-オキソプロピル)フェニル)イソキノリン・2塩酸塩の合成



(4-トリブチルスタニル)フェニルアセトン (2.23g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.41g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.21g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、ろ過した。濾液を 2N 塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡褐色非品質の標題化合物の遊離体 (0.97g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.19 (s, 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 3.75 (s, 2H), 7.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、メタノール/1PE から再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

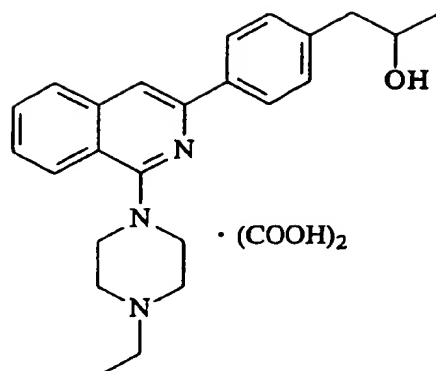
融点：125-126℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.17 (s, 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.49 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.01 (br-d, 2H), 7.33 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 7.99 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 8.13-8.16 (m, 3H), 10.59 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  374 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 376 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成





前実施例で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]イソキノリン(0.27g)をメタノール(40ml)に溶解し、ここに水素化ホウ素ナトリウムを少量ずつ加えた。原料の消失をTLC上で確認し、溶媒を減圧溜去した。水を加えて、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.25g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.29 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.73-2.78 (m, 5H), 2.86 (dd,  $J=4.6, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.60 (br-t, 4H), 4.04-4.13 (m, 1H), 7.32 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/ IPEから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

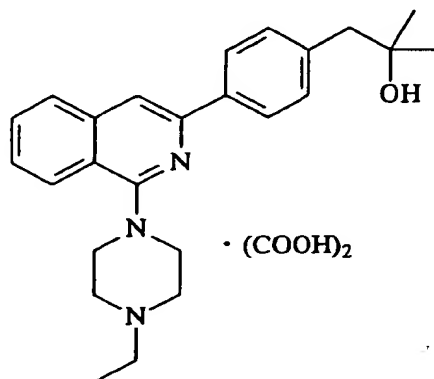
塩酸塩：

融点： 174-176℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.07 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.63 (dd,  $J=6.2, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 2.76 (dd,  $J=6.6, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 3.15 (br-q, 2H), 3.39 (br-s, 4H), 3.67 (br-s, 4H), 3.83-3.91 (m, 1H), 7.33 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.97 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (s, 1H), 8.09-8.12 (m, 3H).

MS (FAB)  $m/z$  376 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 377 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



実施例375で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]イソキノリン(0.27g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、氷冷下撹拌した。ここに3.0M-メチルマグネシウムブロミド/エーテル溶液(0.44ml)を加え、さらに20分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加えて撹拌し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体(0.25g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.28 (s, 6H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 2.84 (s, 2H), 3.60 (br-t, 4H), 7.32 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

シュウ酸塩：

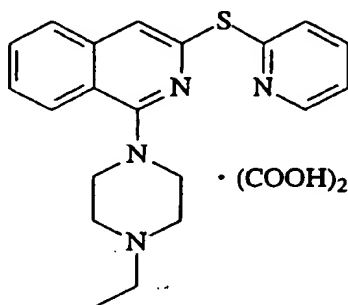
融点； 184-186℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.10 (s, 6H), 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.17 (s, 2H), 3.12-3.18 (m, 2H), 3.39 (br-s, 4H), 3.67 (br-s, 4H), 7.34 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (br-t,

1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.08-8.12 (m, 3H).

MS (FAB) m/z 390 (M+H) +.

実施例 3 7 8 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ピリジルチオ)イソキノリン・シュウ酸塩の合成



3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.44g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃に冷却した。ここに 2.5M- (n-ブチル) リチウム／ヘキサン溶液 (0.57ml) を滴下し、さらに30分間攪拌した。次いで、ジ(2-ピリジル)ジスルフィド (0.31g) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解して加え、さらに一晩攪拌しつつ室温まで昇温させた。水を加えて酢酸エチルで抽出し、2N 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し (3回)、次いで飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン／アセトン系) で精製して、黄色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.05g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.51 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.65 (br-t, 4H), 3.46 (br-t, 4H), 7.09 (ddd, J=1.1, 4.9, 7.5Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.46-7.61 (m, 4H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール／IPEから再結晶して、無色粉末状の標題化合物を得た。

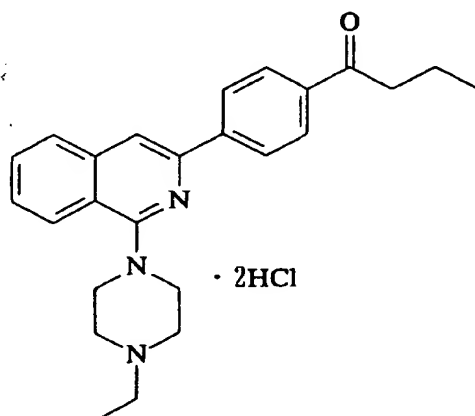
シュウ酸塩：

融点：178-181℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.20 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.02 (br-s, 2H), 3.20 (br-s, 4H), 3.51 (br-s, 4H), 7.25 (ddd,  $J=0.8, 4.9, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (ddd,  $J=0.8, 0.8, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (br-t, 1H), 7.70-7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.47-8.49 (m, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  351 (M+H) $^+$ .

実施例 379 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ブチルフェニル)イソキノリン・2塩酸塩の合成



(n-プロピル) [(4-トリブチルスタニル)フェニル]ケトン (1.57g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.99g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.14g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、ろ過した。濾液を2N塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.84g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.04 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.81 (tq,  $J=7.2, 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.00 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.61 (br-t, 4H), 7.51 (br-t, 1H), 7.62 (br-t, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、メタノール/1PEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

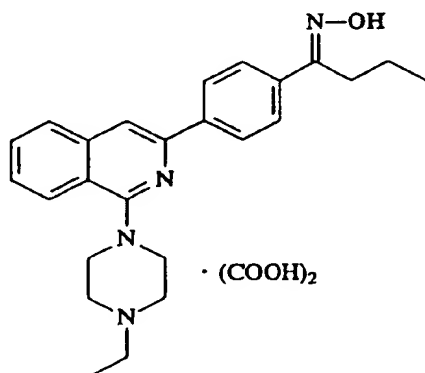
塩酸塩：

融点； 110-112.5℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.68 (tq,  $J=7.2, 7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.06 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.55 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.03 (br-d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.66 (br-t, 1H), 7.79 (br-t, 1H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.15 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 11.03 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  388 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 3.8.0 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシイミノブチル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



前実施例で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ブチリルフェニル)イソキノリン (0.27g) をエタノール (40ml) に溶解し、ここに、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.14g) と酢酸ナトリウム (0.22g) を水 (10ml) に溶解した溶液を加え、加熱還流

させた。溶媒を減圧溜去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール系)で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体(0.23 g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.60-1.67 (m, 4H), 2.59 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.79-2.85 (m, 6H), 3.63 (br-t, 4H), 7.47 (br-t, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.80 (br-d, 1H), 8.08 (br-d, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H), 8.32 (br-s, 1H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、メタノール/IPEから再結晶して、無色粉末状の標題化合物を得た。

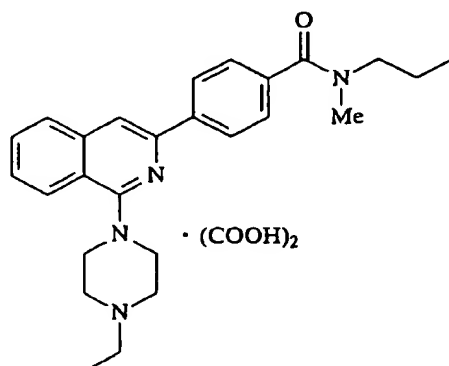
シュウ酸塩：

融点： 179.5-180℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.47-1.57 (m, 2H), 2.76 (br-t, 2H), 3.11 (br-q, 2H), 3.35 (br-s, 4H), 3.67 (br-s, 4H), 7.62 (br-t, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 7.78 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 11.19 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 381 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチル-N-プロピルカルバモイル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



N-メチル-N-プロピル-4-トリブチルスタニルベンズアミド (2.36g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.02g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.15g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色粉末の標題化合物の遊離体 (0.72g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.80 (br-t, 1.5H), 1.01 (br-t, 1.5H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.56-1.75 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.00-3.54 (m, 5H), 3.60 (br-t, 4H), 7.48 (br-t, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/IPE から再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

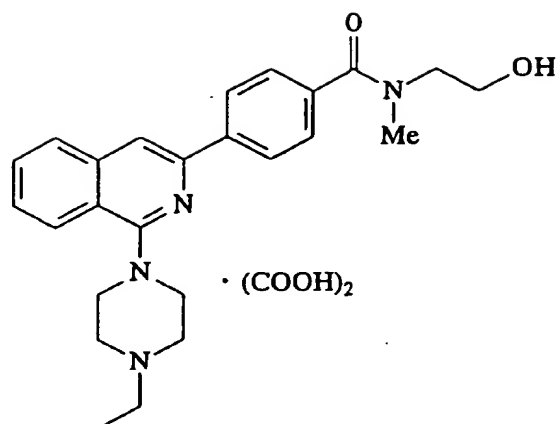
シュウ酸塩：

融点； 131-132℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.71 (br-s, 1.5H), 0.93 (br-s, 1.5H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.51-1.67 (br-d, 2H), 2.94-3.66 (m, 15H), 7.50 (br-t, t, 1H), 7.76 (br-t, 1H), 8.01 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.26 (d, J=8.4Hz, 2H).

MS (FAB) m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3 8 2 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル]フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



N-メチル-N-(2-ベンジルオキシエチル)-4-トリブチルスタニルベンズアミド (1.93g) と 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.93g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム (0) (0.13g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ベンジルオキシエチル)-N-メチルカルバモイル]フェニル]イソキノリン (0.69g) を得た。

次いで、得られた 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ベンジルオキシエチル)-N-メチルカルバモイル]フェニル]イソキノリン (0.69g) を常法によって塩酸塩とし、メタノール (50ml) に溶解した。ここに 10%-バラジウム/炭素触媒 (0.20g) を加え、常圧下にて一晚接触還元した。触媒を濾去し、溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.41g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.7



7 (br-t, 4H), 3.13 (br-s, 3H), 3.60 (br-t, 4H), 3.77 (br-s, 2H), 3.94 (br-s, 2H), 7.49 (br-t, 1H), 7.57 (br-d, 2H), 7.61 (br-t, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.0Hz, 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/1PEから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

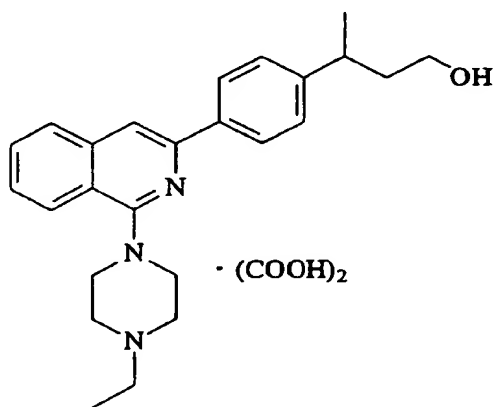
シュウ酸塩：

融点：116-118℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.12 (br-q, 2H), 3.36 (br-s, 6H), 3.52 (br-s, 2H), 3.67 (br-s, 4H), 7.54 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (br-t, 1H), 7.76 (br-t, 1H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12-8.14 (m, 2H), 8.24 (br-d, 2H).

MS (FAB) m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 383 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1-メチルブ  
ロビル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



3-(4-トリブチルスタニルフェニル)酪酸エチル (5.46g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.33g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.19g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄後、8N水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸

エチルで抽出した。有機層を10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-エトキシカルボニルプロパン-2-イル)フェニル]イソキノリン(1.34g)を得た。

次いで、得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-エトキシカルボニルプロパン-2-イル)フェニル]イソキノリン(0.69g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム(0.12g)のテトラヒドロフラン(20ml)懸濁液中に、食塩-氷寒剤冷却下に加え、さらに20分間攪拌した。反応液に水(120ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(120ml)、水(360ml)を順に加え、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/アセトン系)で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.32g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.91 (dt,  $J=7.2, 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 2.96 (tq,  $J=7.2, 7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.55-3.66 (m, 6H), 7.31 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 9.06 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

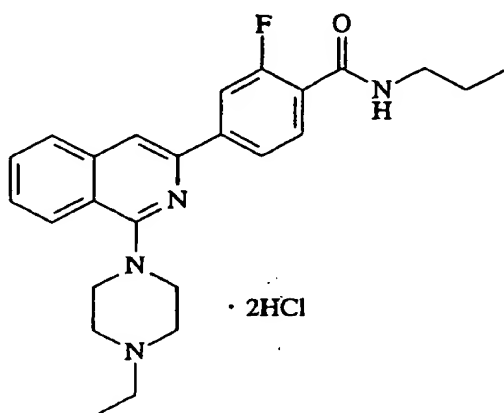
シュウ酸塩：

融点：106-108℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.24 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.74 (br-q, 2H), 2.86-2.95 (m, 1H), 3.11 (br-s, 2H), 3.28-3.38 (m, 6H), 3.65 (br-s, 4H), 7.34 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.97 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (br-d, 3H).

MS (FAB)  $m/z$  390 (N+H)<sup>+</sup>.

実施例 3.8.4 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-プロピルカルバモイル)-3-フルオロフェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



N-プロピル-3-フルオロ-4-トリブチルスタニルベンズアミド (2.23g) と 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.96g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.14g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄後、8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH = 10 として酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色粉末の標題化合物の遊離体 (0.83g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.68 (tq, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.46-3.51 (m, 2H), 3.60 (br-t, 4H), 6.80-6.86 (m, 1H), 7.52 (br-t, 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.19 (dt, J=8.2Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PE から再沈澱して、淡

褐色粉末状の標題化合物を得た。

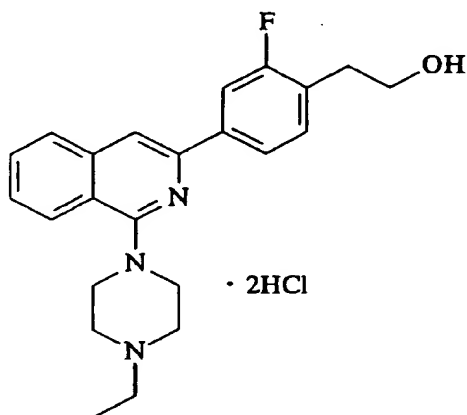
塩酸塩：

融点：124-125℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 0.92 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.55 (tq,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.21-3.27 (m, 4H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.53 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.03 (br-d, 2H), 7.67 (br-t, 1H), 7.73 (dd,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (br-t, 1H), 8.02 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (br-d, 1H), 8.10 (dd,  $J=1.8, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (br-t, 1H), 10.89 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  421 (M+H) $^{+}$ .

実施例 3 8 5 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



酢酸 2-(3-フルオロ-4-トリブチルスタニルフェニル)エチル (2.77g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.19g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.17g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH = 10 として酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、褐色粘稠油状

の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(2-アセトキシエチル)フェニル]イソキノリンと原料の混合物(1.44g)を得た。

次いで、得られた上記混合物(1.44g)をメタノール(30ml)に溶解した。ここに5N水酸化ナトリウム水溶液(11.8ml)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/アセトン系)で精製して、淡黄色固体の標題化合物の遊離体(0.91g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.76 (br-t, 4H), 2.98 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.59 (br-t, 4H), 3.91 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (dd,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (br-t, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.86-7.91 (m, 2H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

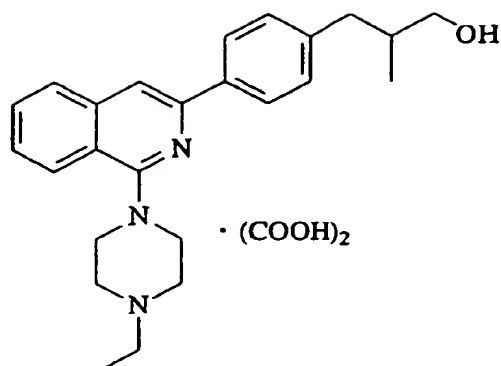
塩酸塩：

融点： 213-215℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.82 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.65 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.01 (br-d, 2H), 7.45 (dd,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.76 (br-t, 1H), 7.93-8.00 (m, 3H), 8.12-8.13 (m, 2H), 10.78 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  380 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 386 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



2-メチル-3-(4-トリブチルスタニルフェニル)プロピオン酸メチル (2.69g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.16g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.17g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡黄色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メトキシカルボニルプロピル)フェニル]イソキノリン (1.34g) を得た。

次いで、得られた 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メトキシカルボニルプロピル)フェニル]イソキノリン (1.34g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム (0.13g) のテトラヒドロフラン (20ml) 懸濁液中に、食塩-氷寒剤冷却下に加え、さらに 30 分間攪拌した。反応液に水 (130ml)、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (130ml)、水 (390ml) を順に加え、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.62g) を得た。  
遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.96 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.9

6-2.05 (m, 1H), 2.49 (dd,  $J=8.0, 13.6$  Hz, 1H), 2.56 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.76 (br-t, 4H), 2.82 (dd,  $J=6.4, 13.6$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J=6.0, 10.8$  Hz, 1H), 3.58 (dd,  $J=6.0, 10.8$  Hz, 1H), 3.59 (br-t, 4H), 7.28 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.07 (br-d, 1H), 8.10 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

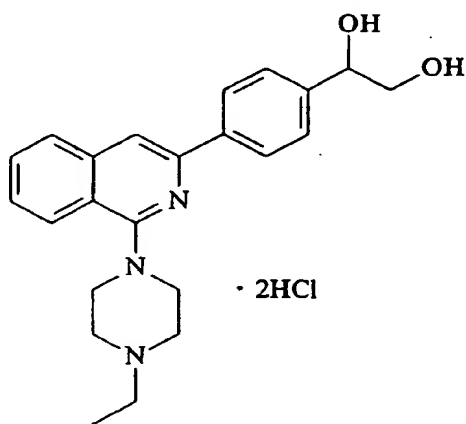
シュウ酸塩：

融点； 195-196℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.82 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.79-1.88 (m, 2H), 2.35 (dd,  $J=8.6, 13.2$  Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J=5.6, 13.2$  Hz, 1H), 3.12 (br-q, 2H), 3.26 (dd,  $J=6.0, 10.4$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J=6.0, 10.4$  Hz, 1H), 3.36 (br-s, 4H), 3.66 (br-s, 4H), 7.30 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.59 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.97 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H).

MS (FAB)  $m/z$  390 (M+H) $^+$ .

実施例 387 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



2,2-ジメチル-4-(4-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキサラン (3.64g) と 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.05g) を、テトラキスト

リフェニルホスフィン巴拉ジウム (0) (0.15g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液に2N塩酸を加え、室温で2時間攪拌し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/アセトン系)で精製し、次いでクロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物の遊離体 (0.73g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 3.72 (dd,  $J=8.0, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 3.82 (dd,  $J=3.6, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.90 (dd,  $J=3.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.59 (br-t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

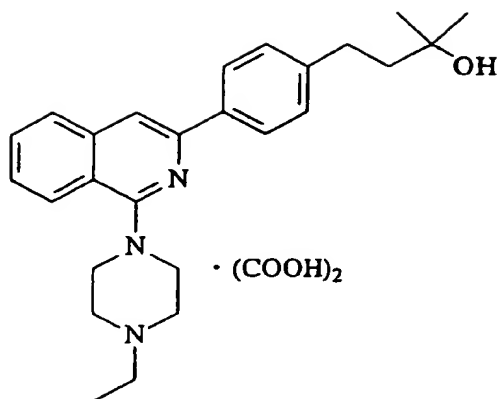
融点； 132-133℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.48 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.53 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.00 (br-d, 2H), 4.61 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.99 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 3H), 10.94 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  378 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 3 8 8 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成





4-(4-トリブチルスタニルフェニル)-2-ブタノン (2.46g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.41g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.22g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡黄色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-オキソブチル)フェニル]イソキノリン (1.07g) を得た。

次いで、得られた 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-オキソブチル)フェニル]イソキノリン (0.50g) をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解し、氷冷下撹拌した。ここに 3.0M-メチルマグネシウムブロミド/エーテル溶液 (860 $\mu$ l) を加え、30 分間撹拌した。さらに 3.0M-メチルマグネシウムブロミド/エチルエーテル溶液 (860 $\mu$ l) を追加し、2 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.21g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75-2.79 (m, 6H), 3.59 (br-t, 4H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (br-d, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/1PEから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

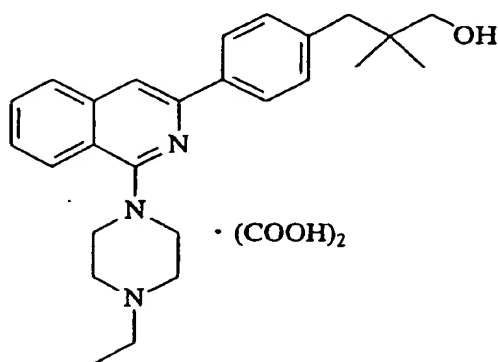
シュウ酸塩：

融点； 205-206℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (s, 6H), 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.66-1.70 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 3.12 (br-q, 2H), 3.36 (br-s, 4H), 3.66 (br-s, 4H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.59 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.09-8.12 (m, 3H).

MS (FAB) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3 8 9 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



2,2-ジメチル-3-(4-トリブチルスタニルフェニル)プロピオン酸メチル (2.81g) と3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.18g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.17g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。

濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/アセトン系)で精製して、褐色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)フェニル]イソキノリン(1.51g)を得た。

次いで、得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)フェニル]イソキノリン(1.51g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム(0.14g)のテトラヒドロフラン(20ml)懸濁液中に、食塩-氷寒剤冷却下に加え、さらに30分間攪拌した。反応液に水(140ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(140ml)、水(420ml)を順に加え、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/アセトン系)で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.90g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.93 (s, 6H), 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.64 (s, 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.60 (br-t, 4H), 7.27 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (br-d, 1H), 8.09 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)。

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

シュウ酸塩：

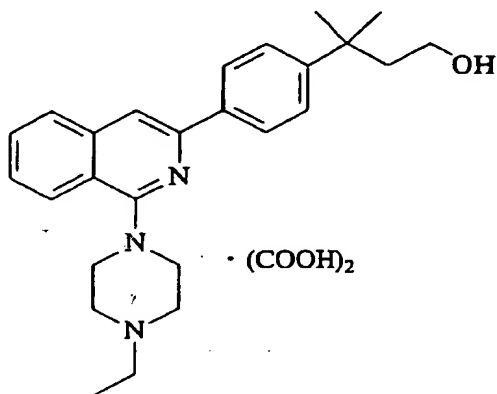
融点： 194-195℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.80 (s, 6H), 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (s, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.38 (br-s, 4H), 3.68 (br-s, 4H), 7.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.97 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ ,

2H), 8.11 (br-d, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  404 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 390 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)フェニル]イソキノリン・シュウ酸塩の合成



酢酸 3-メチル-3-(4-トリブチルスタニルフェニル)ブチル (4.05g) と 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.10g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.16g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、褐色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-アセトキシ-1,1-ジメチルプロピル)フェニル]イソキノリンと原料の混合物 (1.32g) を得た。

次いで、得られた上記混合物 (1.32g) をメタノール (30ml) に溶解した。この溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.00ml) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、

淡黄色固体の標題化合物の遊離体 (0.74g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.40 (s, 6H), 2.01 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.55 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.59 (br-t, 4H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.58 (br-t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

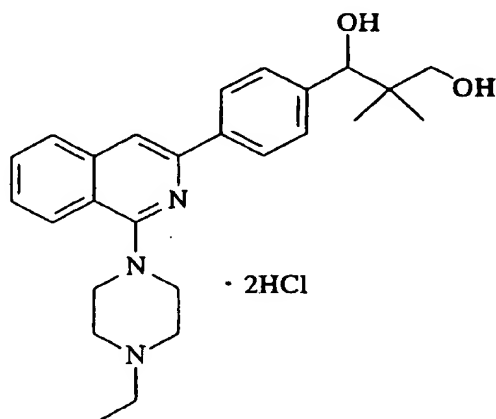
シュウ酸塩：

融点：134-135℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.32 (s, 6H), 1.85 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.12 (br-q, 2H), 3.23 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.36 (br-s, 4H), 3.67 (br-s, 4H), 7.48 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (br-d, 1H), 8.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  404 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 391 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-ジヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



2,2,5,5-テトラメチル-4-(4-トリブチルスタニルフェニル)-1,3-ジオキサン (3.

22g)と3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン(1.27g)を、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム(0)(0.18g)の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液に2N塩酸を加え、室温で20分間攪拌した。水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/アセトン系)で精製後、クロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物の遊離体(0.93g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.91 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (br-t, 4H), 3.54-3.65 (m, 6H), 4.73 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.46 (br-t, 1H), 7.59 (br-t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再結晶して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

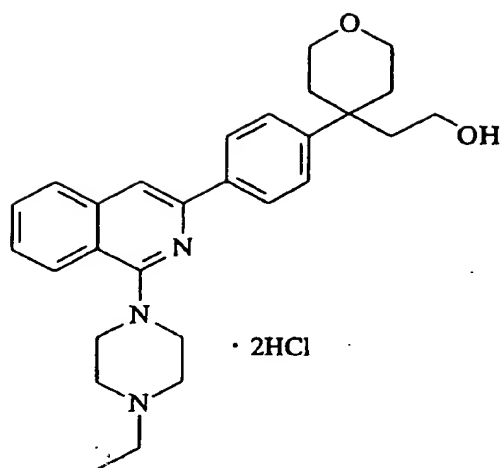
塩酸塩：

融点； 150.5-151.5℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.70 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.16 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.34 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.01 (br-d, 2H), 4.56 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (br-d, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 10.79 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 3.9.2 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピラン-4-イル]フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



4-(2-アセトキシエチル)-4-(4-トリブチルスタニルフェニル)テトラヒドロピラン (2.20g) と 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.83g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.12g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、褐色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[4-(2-アセトキシエチル)テトラヒドロピラン-4-イル]フェニル]イソキノリンと原料の混合物 (1.14g) を得た。

次いで、得られた上記混合物 (1.14g) をメタノール (30ml) に溶解した。この溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.35ml) を加え、室温で 5 時間撹拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡黄色固体の標題化合物の遊離体 (0.83g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.92-1.99 (m, 2H), 1.98 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.25 (br-d, 2H), 2.57 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.77 (br-t, 4H), 3.46 (t, J=7.2H

z, 2H), 3.59-3.65 (m, 6H), 3.80-3.85 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (br-t, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

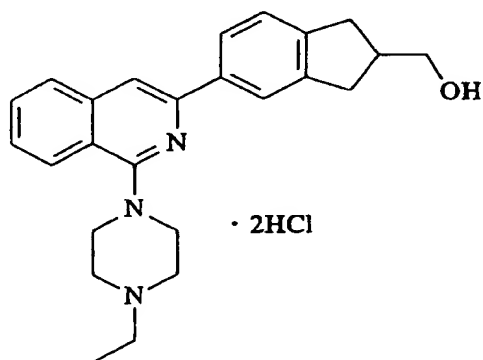
塩酸塩：

融点：138-139℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.82-1.88 (m, 4H), 2.10 (br-d, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.45 (br-t, 2H), 3.53-3.63 (m, 4H), 3.68-3.74 (m, 2H), 4.00 (br-d, 2H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 8.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 11.11 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 446 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 393 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルインダン-5-イル)イソキノリン・2塩酸塩の合成



2-エトキシカルボニル-5-(トリブチルスタニル)インダン (3.04g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.87g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.12g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩



酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、褐色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-エトキシカルボニルインダン-5-イル)イソキノリン(1.06g)を得た。

次いで、得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-エトキシカルボニルインダン-5-イル)イソキノリン(1.06g)をテトラヒドロフラン(6ml)に溶解した。食塩-氷寒剤冷却下にこの溶液を、水素化アルミニウムリチウム(0.10g)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液に加え、さらに20分間攪拌した。反応液に水(100ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(300ml)を順に加え、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン/アセトン系)で精製して、淡黄色非晶質の標題化合物の遊離体(0.35g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.72-2.86 (m, 7H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.58 (br-t, 4H), 3.70 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (br-t, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (br-d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

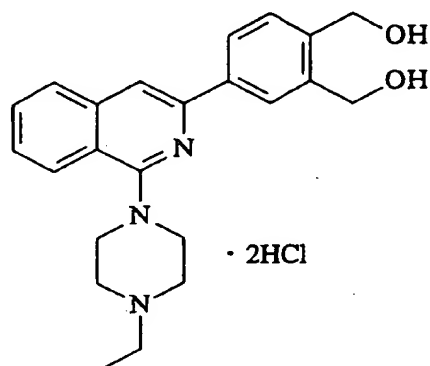
塩酸塩：

融点：136.5-138℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.96-3.07 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.41 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.49 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 3.98 (br-d, 2H), 7.32 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.97 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.03 (br-d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 10.79 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  388 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 394 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[(3,4-ジヒドロキシメチル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



3,4-ビス(アセトキシメチル)トリブチルスタニルベンゼン (1.91g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.00g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (0.14g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、褐色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[(3,4-ビス(アセトキシメチル)フェニル)イソキノリンと原料の混合物 (1.36g) を得た。

次いで、得られた上記混合物 (1.36g) をメタノール (30ml) に溶解した。この溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (7.22ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡黄色固体の標題化合物の遊離体 (0.79g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.7

6 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 7.46 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.48 (br-t, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.17 (d, J=1.6Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PEから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

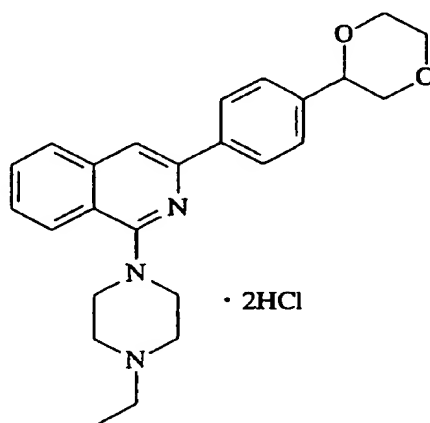
塩酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 3. (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.54 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 3.99 (br-d, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 7.53 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.61 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.08 (dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.0Hz, 1H), 11.11 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 378 (M+H)<sup>+</sup>.

融点； 130.5-132℃ (分解)

実施例 395 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



2-(4-トリブチルスタニルフェニル)-1,4-ジオキサン (2.63g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.15g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.16g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱

還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.41g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.03 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.59 (br-t, 4H), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 2H), 5.12 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

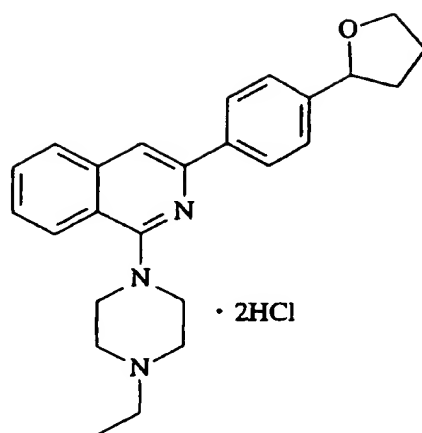
塩酸塩：

融点； 163-166℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.39 (d,  $J=0.4\text{Hz}$ , 2H), 3.50 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.76-3.92 (m, 4H), 4.01 (br-d, 2H), 5.03 (t,  $J=0.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.99 (br-d, 1H), 8.07-8.16 (m, 5H).

MS (FAB)  $m/z$  404 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 396 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



2-(4-トリブチルスチルフェニル)テトラヒドロフラン (1.88g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.18g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.17g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡黄色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.78g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 3.97 (dt, J=6.4, 8.0Hz, 1H), 4.14 (dt, J=6.8, 8.4Hz, 1H), 4.97 (t, J=7.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.2Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

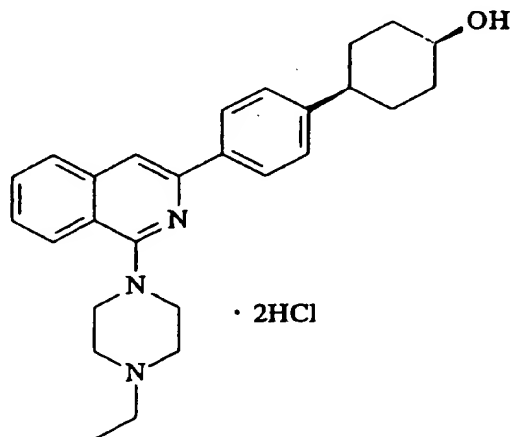
塩酸塩：

融点: 129-130℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.52 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 3H), 4.87 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 7.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.4Hz, 2H), 10.92 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 397 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



cis-4-(トリブチルスタニルフェニル)シクロヘキシル・アセテート (1.37g) と 3-ブロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.11g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.16g) の存在下、キシレン中空素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、褐色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(cis-4-アセトキシシクロヘキシル)フェニル]

イソキノリンと原料の混合物 (1.24g) を得た。

次いで、得られた上記混合物 (1.24g) をメタノール (20ml) に溶解した。この溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.72ml) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.52g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.17 (br-t, 4H), 1.94 (br-t, 4H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.61 (br-t, 1H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 4.16 (s, 1H), 7.35 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (br-d, 1H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPE から再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

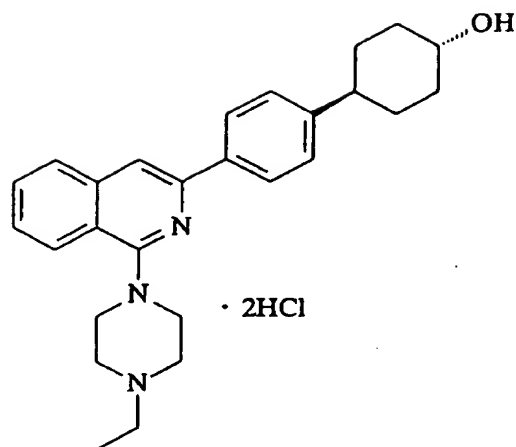
塩酸塩：

融点：152-153℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.57 (br-t, 4H), 1.77 (br-d, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 2.58 (br-t, 1H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.47 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 3.92 (br-s, 1H), 4.00 (br-d, 2H), 7.36 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.98 (br-d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 10.56 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  416 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 398 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



酢酸 *trans*-4-(トリブチルスタニルフェニル)シクロヘキシル (0.56g) と 3-プロモ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.46g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.06g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を 2N 塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、褐色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(*trans*-4-アセトキシシクロヘキシル)フェニル]イソキノリンと原料の混合物 (0.44g) を得た。

次いで、得られた上記混合物 (0.44g) をメタノール (8ml) に溶解した。この溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (987ml) を加え、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、10% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセトン系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.13g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.97 (br-d, 2H), 2.12 (br-d, 2H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H),



2.75 (br-t, 4H), 3.58 (br-t, 4H), 3.67-3.74 (m, 1H), 7.30 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.44 (br-t, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.06-8.10 (m, 3H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PEから再沈澱して、淡褐色粉末状の標題化合物を得た。

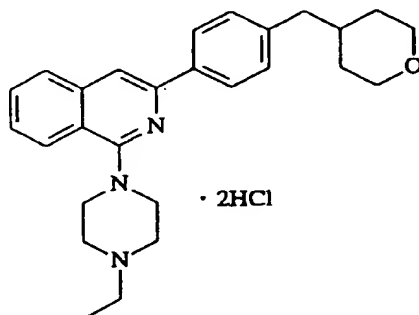
塩酸塩：

融点：157-158℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.27-1.37 (m, 2H), 1.33 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.82 (br-d, 2H), 1.95 (br-d, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 3H), 3.63 (br-d, 2H), 3.99 (br-d, 2H), 7.36 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.98 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.09-8.12 (m, 3H), 10.77 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  416 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 399 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(テトラヒドロピラン4-イル)メチルフェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



4-(テトラヒドロフラン-4-イル)メチルトリブチルスタニルベンゼン (0.67g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.59g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.08g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.30g)を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.32-1.43 (m, 2H), 1.61 (br-d, 2H), 1.75-1.86 (m, 1H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.61 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.35 (br-t, 2H), 3.59 (br-t, 4H), 3.96 (br-q, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07-8.11 (m, 3H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

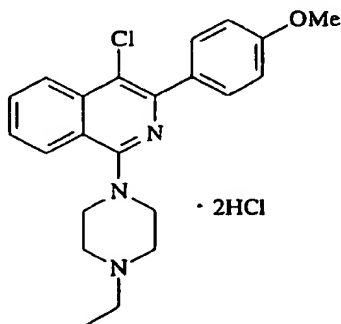
塩酸塩:

融点: 182-184 $^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 1.19-1.30 (m, 2H), 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.51 (br-d, 2H), 1.72-1.84 (m, 1H), 2.58 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.20-3.28 (m, 4H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.53 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.82 (br-q, 2H), 3.99 (br-d, 2H), 7.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.98 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (s, 1H), 8.12 (br-d, 3H), 11.00 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  416 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^{+}$ .

実施例 400 4-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン・2塩酸塩の合成



実施例10-1で得た3-(4-メトキシフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-2-オン(5.03g)に五塩化リン(12.50g)を加え、140℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製後、クロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して1,4-ジクロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(2.17g)を得た。

得られた1,4-ジクロロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン(0.30g)に、炭酸カリウム(0.14g)、N-エチルピペラジン(126ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)を加え、室温で一晩攪拌した。ここにN-エチルピペラジン(126ml)を追加し、さらに4時間室温で攪拌した。さらにN-エチルピペラジン(378ml)を追加し、1.5時間50℃で攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水(4回)、飽和食塩水で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/アセトン系)で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.10g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.54 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (br-t, 4H), 3.52 (br-t, 4H), 3.88 (s, 3H), 7.01 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (br-t, 1H), 7.72 (br-t, 1H), 7.88 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 8.09 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

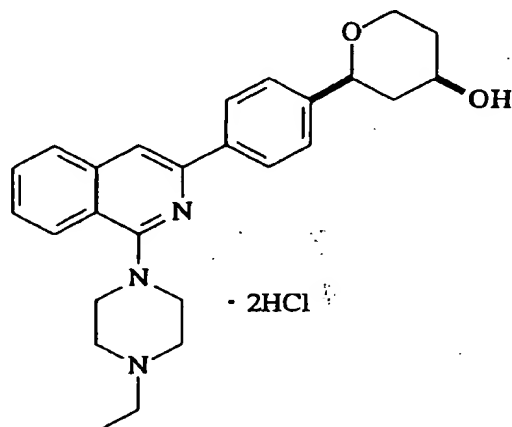
融点：200.5-201.5℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.50 (br-t, 2H), 3.58 (br-d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.95 (br-d, 2H), 7.08 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.74 (br-t, 1H), 7.81 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.93 (br-t, 1H), 8.20 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

z, 1H), 8.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 10.95 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 382, 384 (M+H)+.

実施例 401 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(cis-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



cis-4-アセトキシ-2-(トリブチルスタニルフェニル)テトラヒドロピラン (1.81 g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.98g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム (0) (0.14g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、褐色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(cis-4-アセトキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]イソキノリンと原料の混合物を得た。

次いで、得られた上記混合物をメタノール (20ml) に溶解した。この溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液 (3.0ml) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.75

g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.55-1.72 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59-3.65 (m, 5H), 3.94-4.02 (m, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 4.39 (dd,  $J=2.0, 11.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.45 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (br-t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H)。

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PEから再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

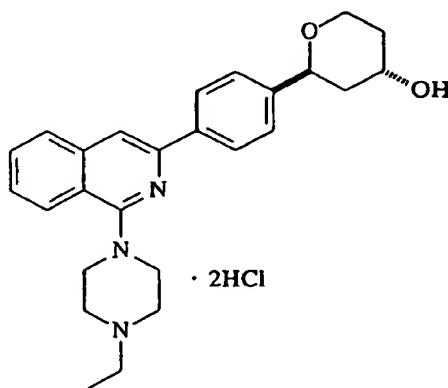
塩酸塩：

融点：148-149.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.28-1.36 (m, 1H), 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.81-1.86 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.48-3.64 (m, 5H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.99 (br-d, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.38 (d,  $J=1.6, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 11.09 (br-s, 1H)。

MS (FAB)  $m/z$  418 ( $M+H$ ) $^+$ 。

実施例402 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(trans-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]イソキノリン・2塩酸塩の合成



trans-4-アセトキシ-2-(トリブチルスタニルフェニル)テトラヒドロピラン (3.35g) と 3-ブromo-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.36g) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.19g) の存在下、キシレン中窒素雰囲気下にて、一晚加熱還流させた。冷却後、反応液を酢酸エチルで希釈し、濾過した。濾液を2N塩酸で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、褐色粘稠油状の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(trans-4-アセトキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]イソキノリンと原料の混合物を得た。

次いで、得られた上記混合物をメタノール (20ml) に溶解した。この溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0ml) を加え、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧溜去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (1.06g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.88-2.06 (m, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 4.89 (dd, J=4.8, 9.2Hz, 1H), 7.45 (br-t, 1H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58 (br-t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPE から再結晶して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩:

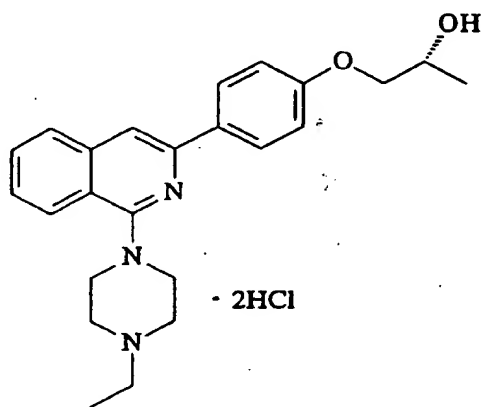
融点: 151-152.5℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.55 (br-d, 1H), 1.68 (br-t, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.53-3.64 (m, 4H),

3.82 (dd,  $J=4.6, 10.6$  Hz, 1H), 3.92-4.00 (m, 4H), 4.79 (dd,  $J=2.0, 11.2$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 7.99 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H), 11.29 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  418 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

実施例 403 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[2-(R)-ヒドロキシプロポキシ]フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例7の方法に従い、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリンを得た。次いで実施例287と同様にして、無色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[2-(R)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]フェニル]イソキノリン (0.43g) を得た。

得られた1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[2-(R)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ]フェニル]イソキノリン (0.43g) に、メタノール (10ml)、2N塩酸 (50ml) を加えて溶解し、室温で4.5時間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール系) で精製して、無色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.22g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.32 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 3.87 (dd,  $J=8.0, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.02 (dd,  $J=2.8, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 7.01 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (br-t, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

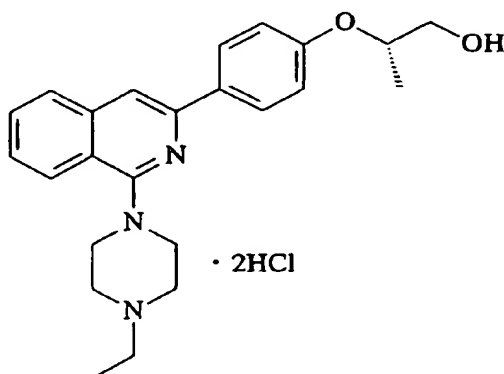
塩酸塩：

融点； 112-114℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.48 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 3.85-4.02 (m, 5H), 7.07 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (br-t, 1H), 7.72 (br-t, 1H), 7.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 10.68 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  392 (M+H) $^+$ .

実施例 404 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[2-ヒドロキシ-1-(S)-メチルエトキシ]フェニル]イソキノリン・二塩酸塩の合成



実施例7の方法に従い、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリンを得た。次いで実施例287と同様にして、無色粘稠油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[2-トリチルオキシ-1-(S)-メチルエトキシ]フ



エニル|イソキノリン (1.21g) を得た。

得られた 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[2-トリチルオキシ-1-(S)-メチルエトキシ]フェニル]イソキノリン (1.21g) に、ベンゼン (10ml)、メタノール (50 ml) および 2N 塩酸 (10ml) を加えて溶解し、室温で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧溜去し、8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH=10 として酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、無色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.36g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.0Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.76 (br-t, 4H), 3.59 (br-t, 4H), 3.75 (dd, J=6.4, 11.6Hz, 1H), 3.80 (dd, J=3.6, 11.6Hz, 1H), 4.55-4.62 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.44 (br-t, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

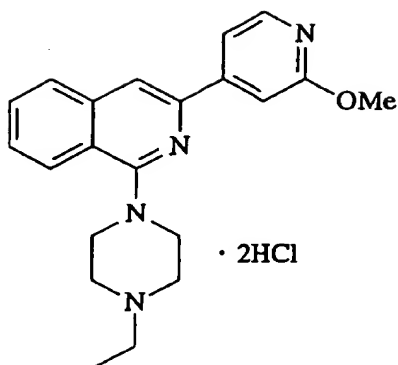
塩酸塩：

融点； 128-129℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.25 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.48-3.63 (m, 6H), 4.48-4.56 (m, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.57 (br-t, 1H), 7.72 (br-t, 1H), 7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.0Hz, 2H), 11.03 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 392 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 405 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)イソキノリンの合成



実施例10-1の方法に従って、N-メチル-o-トルアミド (2.90g) と4-シアノ-2-メトキシピリジン (2.60g) を反応させて得た3-(2-メトキシピリジン-4-イル)イソキノリン-1-オン (1.22g) に、オキシ塩化リン (25.7g) を加え、100℃で2時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた1-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリンを、そのままN-エチルピペラジン (20ml) と120℃で8時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体 (0.62g) を得た。(収率; 9.2%)

これを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末を得た。

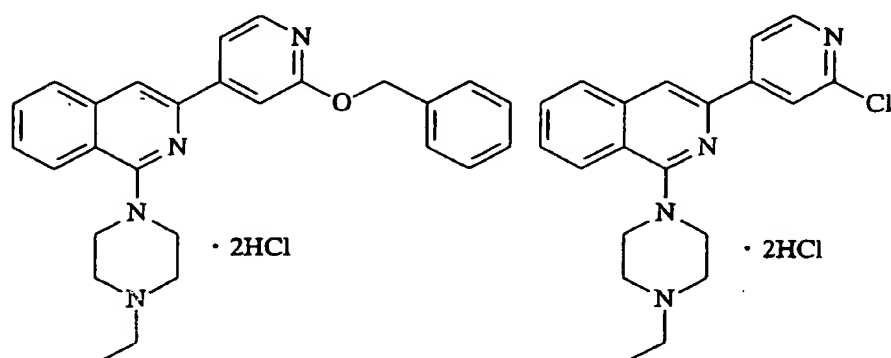
塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.28-3.41 (m, 2H), 3.48-3.67 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.99-4.08 (m, 2H), 7.62 (br-s, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.04 (br-d, 1H), 8.16 (br-d, 1H), 8.28-8.33 (m, 2H), 10.98 (m, 1H).

融点: 174-176℃

MS (FAB) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 0 6 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ベンジルオキシピリジン-4-イル)イソキノリンおよび1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)イソキノリンの合成



実施例 10-1の方法に従って、N-メチル-o-トルアミド (3.00g) と4-シアノ-2-ベンジルオキシピリジン (4.20g) を反応させて得た3-(2-ベンジルオキシピリジン-4-イル)イソキノリン-1-オン (2.84g) に、オキシ塩化リン (37.7g) を加え、100℃で2時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた1-クロロ-3-(2-ベンジルオキシピリジン-4-イル)イソキノリンを、そのままN-エチルピペラジン (20ml) と120℃で8時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ベンジルオキシピリジン-4-イル)イソキノリン (0.21g) と1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)イソキノリン (0.32g) を得た。

常法に従ってそれぞれを塩酸塩とし、黄色アモルファスおよび黄色粉末を得た。  
1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ベンジルオキシピリジン-4-イル)イソキノリン塩酸塩 (黄色アモルファス)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.40 (m, 4H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.96-4.07 (m, 2H), 5.42 (s, 2H).

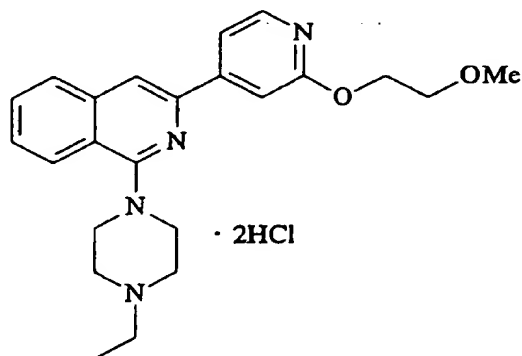
MS (FAB)  $m/z$  425 (M+H) $^+$ .

1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)イソキノリン塩酸塩 (黄色粉末)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.41 (m, 4H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 2H), 4.00-4.08 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 8.05 (br-d, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H).

融点 : 165-167 $^{\circ}\text{C}$

実施例 4.0.7 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]イソキノリンの合成



2-メトキシエタノール (50ml) に、60%油性水素化ナトリウム (0.20g) を氷冷下に少量ずつ加えた。この溶液に前実施例で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)イソキノリン (0.20g) を添加し、3日間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.12g) を得た。

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末を得た。

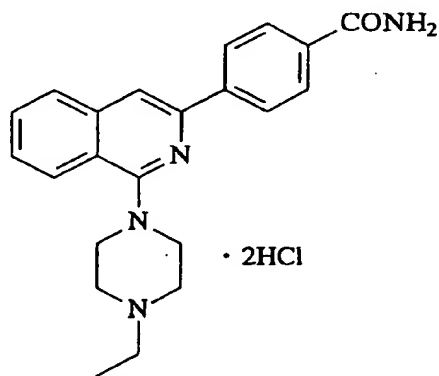
塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.17-3.27 (m, 2H), 3.27-3.41 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 4H), 3.69-3.74 (m, 2H), 3.97-4.07 (m, 2H), 4.44-4.49 (m, 2H), 7.64 (br-s, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 7.76-7.85 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 8.29 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (s, 1H), 11.52 (m, 1H).

融点： 139-140℃

MS (FAB)  $m/z$  393 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 408 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-カルバモイルフェニル)イソキノリンの合成



実施例 62 で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-シアノフェニル)イソキノリン (1.0g) を、濃硫酸 (40ml) 中、60℃ で 5 時間反応させた。反応液を冷却後水中にあげ、8N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 8~9 に調整した。析出した白色沈殿を濾取し、水で洗浄、乾燥して標題化合物 (0.25g) を得た。(収率；23.8%)

これを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末結晶 (0.21g) を得た。

塩酸塩：

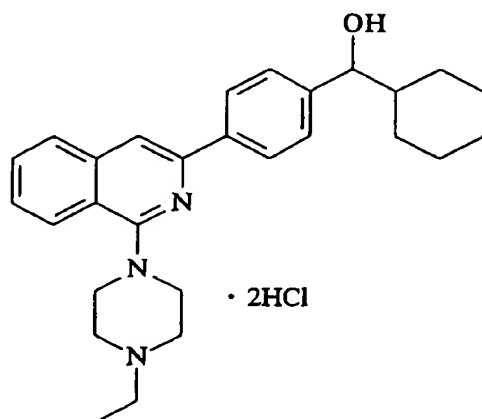
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.51-3.67 (m, 4H), 3.98-4.06 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 8.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.05-8.12 (m, 1H), 8.14 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.21

(s, 1H), 8.28 (d, J=8.4Hz, 2H), 11.14 (m, 1H).

融点: 197-199℃

MS (FAB) m/z 361 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 409 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(シクロヘキシルヒドロキシメチル)フェニル]イソキノリンの合成



実施例 17 で中間体として得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ホルミルフェニル)イソキノリン (0.35g) のテトラヒドロフラン (5ml) 溶液に、2M-シクロヘキシルマグネシウムクロリド/エーテル溶液 (1ml) を室温で加え、0.5 時間反応させた。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.21g) を得た。

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末 (0.18g) を得た。

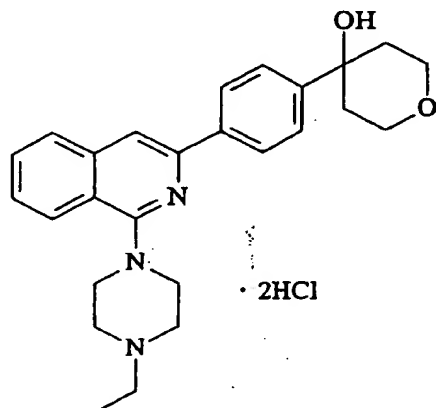
塩酸塩:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.90-1.90 (m, 11H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 3.50-3.66 (m, 4H), 3.96-4.05 (m, 2H), 4.32 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.10-8.16 (m, 3H), 11.28 (m, 1H).

融点： 153-155℃

MS (FAB)  $m/z$  430 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 1 0 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)フェニル]イソキノリンの合成



実施例 10-1の方法に従って、N-メチル-o-トルアミド (7.50g) と4-ブロモベンゾニトリル (9.10g) を反応させて得た3-(4-ブロモフェニル)イソキノリン-1-オン (3.86g) に、オキシ塩化リン (38.6g) を加え、100℃で2時間加熱した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた1-クロロ-3-(4-ブロモフェニル)イソキノリンを、そのままN-エチルピペラジン (30ml) と120℃で8時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の3-(4-ブロモフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (1.62g) を得た。

得られた3-(4-ブロモフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.61g) のテトラヒドロフラン (30ml) 溶液を-78℃に冷却し、1.6M n-BuLi (1.1ml) を窒素雰囲気下で滴下した。15分後、テトラヒドロピラン-4-オン (0.17g) のテト

ラヒドロフラン (1ml) 溶液を加え、室温まで徐々に昇温した。3時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.21g) を得た。(収率: 32.1%)

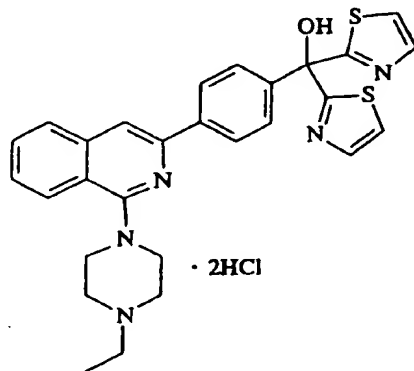
これを常法に従って塩酸塩とし、黄色アモルファスを得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.76 (br-d, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.76 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.89-4.02 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.59 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  418 (M+H) $^+$ .

実施例 4 1 1 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-14-[ビス(1,3-チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル]フェニル]イソキノリンの合成



チアゾール (0.75g) のテトラヒドロフラン (40ml) 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、2.5M  $n\text{-BuLi}$  (3.8ml) を滴下した。15分後、実施例17で中間体として得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ホルミルフェニル)イソキノリン (1.0g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を滴下した。反応液を徐々に室温まで昇温した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネ



シウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール系）で精製して淡黄色油状の標題化合物（0.27g）を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.55 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 5.75 (br-s, 1H), 7.37 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (br-t, 1H), 7.56 (br-t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.82 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 2H), 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末（0.18g）を得た。

塩酸塩：

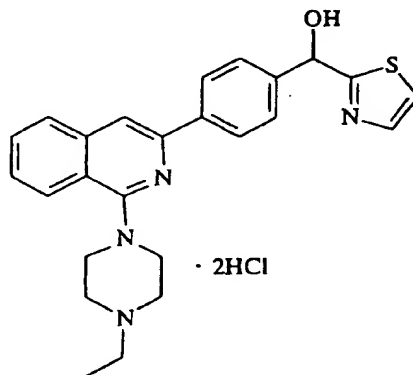
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.37 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.17-3.62 (m, 8H), 3.96-4.03 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 5H), 7.80 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 2H), 7.96 (br-d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.09 (br-d, 1H), 8.14 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

融点； 157-158℃

MS (FAB)  $m/z$  514 (M+H) $^+$ .

副生成物として1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)カルボニルフェニル]イソキノリン（0.18g）を得た。

実施例 4.1.2 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチルフェニル]イソキノリンの合成



1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)カルボニルフ  
 ェニル]イソキノリン (0.18g) をメタノール (10ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリ  
 ウム (0.02g) と反応させた。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル (50ml) と水 (20ml)  
 に分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥  
 した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチ  
 レン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.12g) を得た。

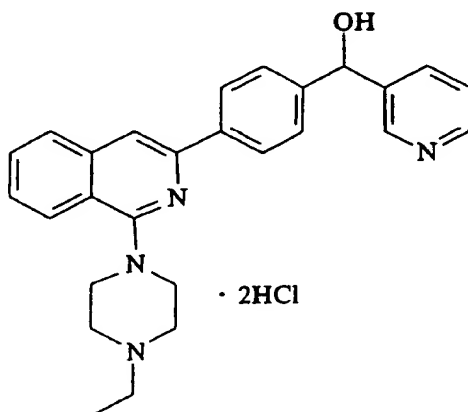
遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.58 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.7  
 7 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 7.29 (br-s, 1H), 7.44 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.60  
 (m, 1H), 7.58 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 2H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1  
 H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  431 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末 (0.10g) を得た。

実施例 4.1.3 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[(3-ピリジル)ヒドロキシメチ  
 ル]イソキノリンの合成



実施例 28-2 で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ブロモイソキノリン (0.3  
 9g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、2.5M  $n\text{-BuLi}$  (0.6ml) を滴  
 下した。15分後、3-ホルミルピリジン (0.2g) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液を滴

下し、反応液を徐々に室温まで昇温した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール系）で精製して、淡黄色油状の標題化合物（0.15g）を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.57 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.46 (br-t, 1H), 7.57 (br-t, 1H), 7.65 (br-d, 1H), 7.75 (br-d, 1H), 8.04 (br-d, 2H), 8.52 (br-d, 1H), 8.72 (s, 1H).

これを常法によりシュウ酸塩とし、淡黄色粉末（0.17g）を得た。

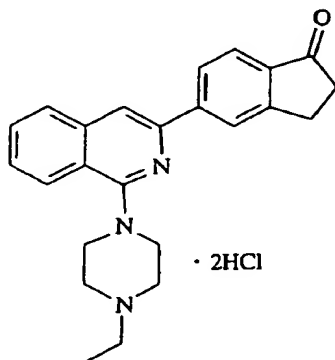
シュウ酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.14 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.21-3.70 (m, 8H), 7.33 (dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.43 (dd,  $J=4.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.71 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H).

融点； 174-175℃

MS (FAB)  $m/z$  349 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 4.1.4 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(1-インドノン-5-イル)イソキノリンの合成



5-ブロモ-1-インダノン (3.0g) とヘキサブチルジチン (8.2g) をキシレン (50ml) 中、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.3g) の存在下、140℃で2時間反応させた。反応液を室温に戻し、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) を通して精製し、淡黄色油状の5-トリブチルスタニル-1-インダノン (1.20g) を得た。これをさらに1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ブモイソキノリン (0.6g) とキシレン (50ml) 中にて、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.3g) の存在下、140℃で4時間反応させた。反応液を2N塩酸水 (20ml) で抽出し、炭酸ナトリウムでアルカリ性に戻して、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.41g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.73-2.81 (m, 6H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 7.50 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 2H), 8.09 (br-d, 1H), 8.15 (br-d, 1H), 8.29 (s, 1H).

標題化合物 (0.21g) を常法により塩酸塩とし、黄色粉末 (0.19g) を得た。

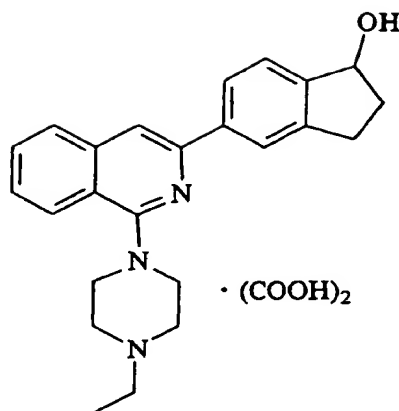
塩酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.68-2.74 (m, 2H), 3.19-3.52 (m, 6H), 3.63 (br-d, 2H), 4.02 (br-d, 2H), 7.68 (br-t, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.40 (s, 1H).

融点； 233℃ (分解)

MS (FAB) m/z 372 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4.1.5 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(1-ヒドロキシインダン-5-イル)イソキノリンの合成



前実施例で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(1-インダノン-5-イル)イソキノリン (0.20g) をメタノール (20ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.10g) を室温に加え、15分間反応させた。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。酢酸エチル層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.12g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.96-2.07 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 3H), 2.75 (m, 4H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 5.29-5.33 (m, 1H), 7.46 (br-t, 1H), 7.51 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.05 (s, 1H).

標題化合物を常法によりシュウ酸塩とし、淡黄色粉末 (0.11g) を得た。

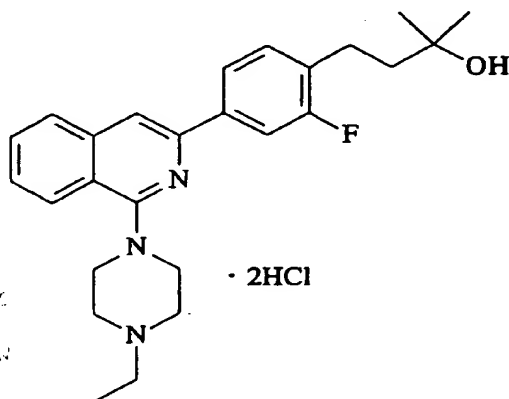
シュウ酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.09-3.70 (m, 10H), 5.10 (br-t, 1H), 7.45 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.73 (br-t, 1H), 7.97 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H).

融点：193-195℃

MS (FAB)  $m/z$  374 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 1 6 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-フルオロフェニル]イソキノリンの合成



60%-油性水素化ナトリウム (0.18g) のテトラヒドロフラン (25ml) 懸濁液に、トリエチルホスホノ酢酸エステル (1.0g) を、氷冷下に加えた。水素の発生終了後、この反応液に実施例 28-3 で得た 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)イソキノリン (0.65g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を滴下した。2時間攪拌した後、反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をエタノール (10ml) に溶解し、酸化白金 (0.05g) の存在下、水素添加した。触媒を濾去し、エタノールで洗浄、濾液を濃縮した。残渣のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に 3M-メチルマグネシウムブロミド/エーテル溶液 (1ml) を加え、室温で 1 時間反応させた。反応液に塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.28g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.77-1.85 (m,

2H), 2.55 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.73-2.81 (m, 6H), 3.57 (m, 4H), 7.27 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (br-t, 1H), 7.58 (br-t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 8.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

標題化合物を常法により塩酸塩とし、淡黄色粉末 (0.20g) を得た。

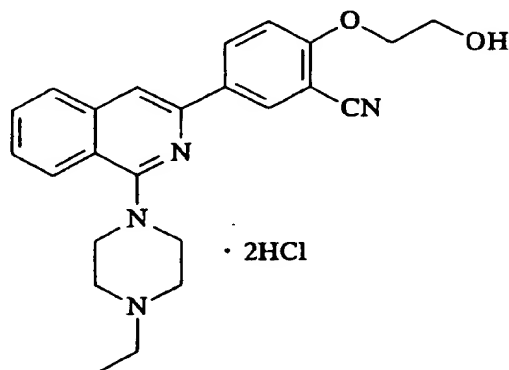
塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.18 (s, 6H), 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.62-1.69 (m, 2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 2H), 3.36 (br-q, 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.63 (br-d, 2H), 4.00 (br-d, 2H), 7.41 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (br-t, 1H), 7.76 (br-t, 1H), 7.91-8.00 (m, 3H), 8.10-8.15 (m, 2H), 10.86 (m, 1H).

融点：206-207℃

MS (FAB)  $m/z$  422 (M+H) $^+$ .

実施例 4 1 7 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-シアノ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリンの合成



2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-プロモベンゾニトリル (2.01g) とヘキサブチルジチン (3.84g) を、キシレン (50ml) 中にて、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.20g) の存在下、140℃ で1.5時間反応させた。反応液を室温に戻し、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) を通して、淡黄色油状の2-(2-ベンジルオキシエトキシ)-5-トリブチルスタニルベンゾニトリル (1.70g) を得た。さらにこれをそのまま、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)

-3-プロモイソキノリン (0.48g) と、キシレン (50ml) 中に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.21g) の存在下、140℃で4時間反応させた。反応液を2N塩酸水 (20ml) で抽出し、炭酸ナトリウムでアルカリ性に戻して、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(3-シアノ-4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル)イソキノリン] (0.52g) を得た。

1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(3-シアノ-4-(2-ベンジルオキシエトキシ)フェニル)イソキノリン] (0.50g) をメタノール (20ml) に溶解し、10%-パラジウム/炭素触媒 (0.05g) の存在下、室温で水素添加した。触媒を濾去し、メタノールで洗浄後、濾液を濃縮して淡黄色油状の標題化合物 (0.28g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.56 (q, J=7.2Hz, 3H), 2.77 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 4.05 (m, 3H), 4.24 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.47 (br-t, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.39 (s, 1H) .

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末 (0.25g) を得た。

塩酸塩：

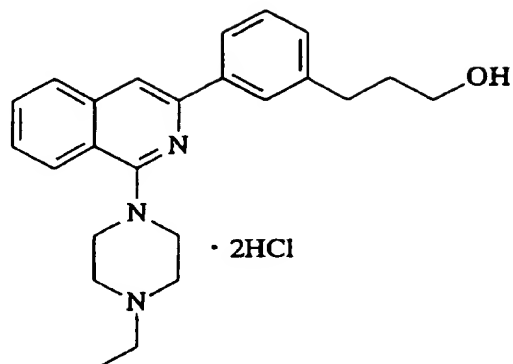
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.36 (br-q, 2H), 3.51 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 3.78-3.83 (m, 12H), 4.02 (br-d, 2H), 7.43 (br-d, 1H), 7.62 (br-t, 1H), 7.76 (br-t, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.46-8.53 (m, 2H), 10.76 (m, 1H) .

融点； 162-164℃

MS (FAB) m/z 403 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 1.8 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フ



エニル]イソキノリンの合成

3-(3-ブロモフェニル)プロピオン酸エチル (3.3g) とヘキサブチルジチン (7.5g) を、キシレン (50ml) 中にて、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.50g) の存在下、140℃で1.5時間反応させた。反応液を室温に戻し、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) を通して、淡黄色油状の1-(2-エトキシカルボニルエチル)-3-トリブチルスタニルベンゼン (2.70g) を得た。さらにこれをそのまま、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-プロモイソキノリン (1.13g) と、キシレン (30ml) 中にて、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.3g) の存在下、140℃で4時間反応させた。反応液を2N塩酸 (20ml) で抽出し、炭酸ナトリウムでアルカリ性に戻して、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]イソキノリン (0.85g) を得た。

水素化リチウムアルミニウム (0.1g) のテトラヒドロフラン (30ml) 懸濁液に、1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]イソキノリン (0.85g) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液を室温で滴下し、30分間攪拌した。反応混合物を冷却し、水 (1ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml)、水 (3ml) の順に加え、室温で1時間攪拌した。沈殿物を濾去し、酢酸エチルで洗浄後、濾液

を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール系）で精製して、淡黄色油状の標題化合物（0.51g）を得た。

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末（0.50g）を得た。

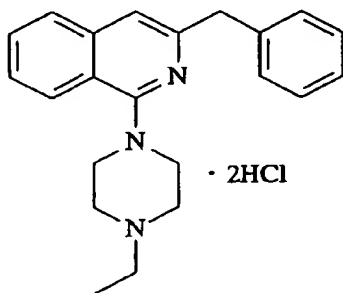
塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.33 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.76-1.85 (m, 2H), 2.75 (br-t, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.47 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.52 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.00 (br-d, 2H), 7.26 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (br-t, 1H), 7.75 (br-t, 1H), 7.98-8.04 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (br-d, 1H).

融点： 101-103℃

MS (FAB)  $m/z$  376 (M+H) $^+$ .

#### 実施例 4 1 9 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ベンジルイソキノリンの合成



0℃に冷却した1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ブロモイソキノリン（0.71g）と、[1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン]ジクロロニッケル(II)（0.05g）のジエチルエーテル（20ml）混合液に、窒素雰囲気下、1M-ベンジルマグネシウムクロリド／エーテル溶液（4.5ml）を滴下した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応液をエーテル（30ml）で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／アセトン系）で精製して、淡黄色油状の標題化合物（0.44g, 59.5%）を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.54 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.19 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末 (0.49g) を得た。

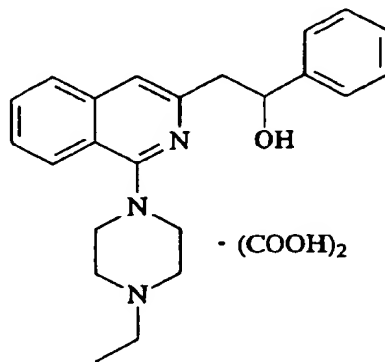
塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.36 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.35 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.50 (br-t, 2H), 3.77-3.88 (m, 6H), 4.26-4.34 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 7.26-7.40 (m, 6H), 7.74 (dt,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (dt,  $J=8.0, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

融点：118-119℃

MS (FAB)  $m/z$  332 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 420 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)イソキノリンの合成



1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ブロモイソキノリン (1.00g)、アセトフェノン (1.50g) と、tert-ブトキシカリウム (1.40g) のジメチルスルホキシド (50ml) 混合液に、室温で5時間、光 (450W 水銀灯) 照射を行った。反応液に水 (200ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、2N塩酸水 (100ml) で抽出した。水層を炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出、酢酸エチ

ル層を水、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、淡黄色油状の1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フェナシルイソキノリン (1.0g) を得た。

この1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-フェナシルイソキノリン (0.92g) のメタノール (30ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.12g) を室温で加えた。1時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して淡黄色油状の標題化合物 (0.81g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.77 (m, 4H), 3.14 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (m, 4H), 5.15 (br-t, 1H), 6.75 (br-s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.35 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.58 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

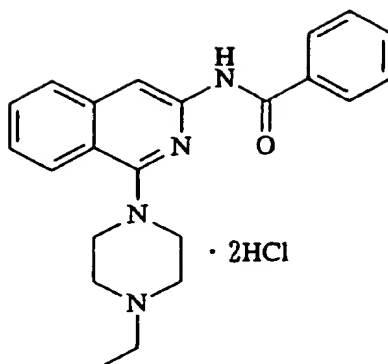
これを常法によりシュウ酸塩として淡黄色粉末 (0.88g) を得た。

シュウ酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.26 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.00-3.64 (m, 12H), 5.08 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.19-7.37 (m, 6H), 7.56 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H).

融点； 148-149℃

実施例 4.2.1 3-ベンズアミド-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンの合成



$\alpha$ -シアノ-トルニトリル (20.0g) の酢酸 (50ml) 懸濁液に、25% 臭化水素 / 酢酸溶液 (150ml) を加え、室温で終夜反応させた。沈殿物を濾取し、10% 炭酸カリウム水溶液に加えると、黄色粉末から淡黄色粉末へ変化した。これを濾取し、水およびヘキサンで洗浄後、50℃で減圧乾燥して、3-アミノ-1-プロモイソキノリン (28.5g, 90.8%) を得た。

3-アミノ-1-プロモイソキノリン (10.3g) と 1-エチルピペラジン (10.5g) を、炭酸カリウム (13.8g) の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド (80ml) 中にて、室温で3日間反応させた。反応液を濃縮し、精製水 (500ml) を加え、氷冷下1時間撹拌した。析出した黄土色の沈殿物を濾取し、少量の氷水とヘキサンで洗浄後、50℃で減圧乾燥し、3-アミノ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (4.5g) を得た。

3-アミノ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.5g) のピリジン (10ml) 溶液に塩化ベンゾイル (0.28g) を加え、室温で5時間反応させた。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン系) で精製して、淡黄色固体の標題化合物 (0.57g, %) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 7.36 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H),

7.93-8.02 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末 (0.58g) を得た。

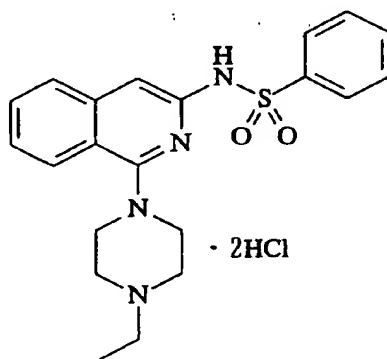
塩酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.14-3.38 (m, 4H), 3.48-3.60 (m, 4H), 3.92 (br-d, 2H), 7.45-7.68 (m, 5H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.98-8.08 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 11.15 (m, 1H).

融点； 160-162℃

MS (FAB) m/z 362 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 2 2 3-ベンゼンスルホンアミド-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリンの合成



3-アミノ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.4g) のピリジン (10ml) 溶液に、ベンゼンスルホンクロリド (0.29g) を加え、室温で5時間反応させた。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色固体の標題化合物 (0.48g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.14 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.48 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.62 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 7.33 (br-t, 1H), 7.42 (br-t, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H),

7.64 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H).

これを常法により塩酸塩とし、黄色アモルファス (0.54g) を得た。

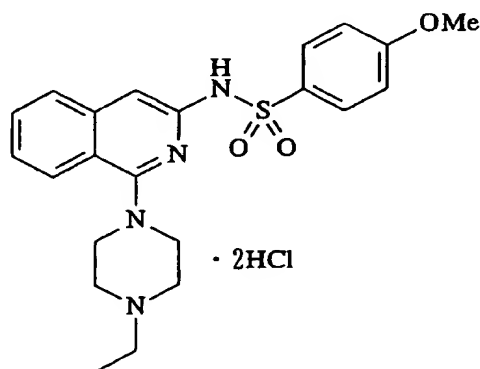
塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.27-3.39 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 4H), 3.94 (br-d, 2H), 7.48-7.71 (m, 5H), 7.90 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.00-8.08 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 10.98 (m, 1H).

融点： amorphous

MS (ESI)  $m/z$  397 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 4 2 3 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシベンゼンスルホンアミド)イソキノリンの合成



3-アミノ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン (0.4g) のピリジン (10m l) 溶液に、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.33g) を加え、室温で5時間反応させた。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色固体の標題化合物 (0.52g, %) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.05 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.38 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.50 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.05 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.36 (br-t, 1

H), 7.55 (br-t, 2H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.80-7.88 (m, 1H), 10.54 (m, 1H).

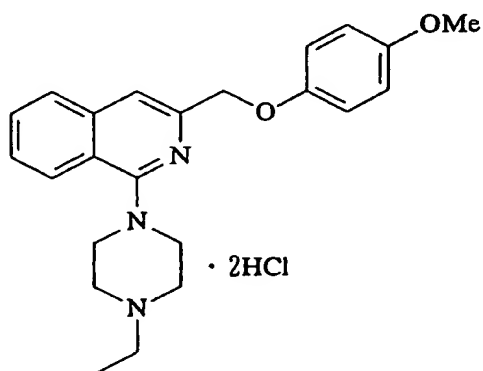
これを常法により塩酸塩とし、淡黄色アモルファス (0.59g) を得た。

塩酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.40 (br-t, 2H), 3.51 (br-d, 2H), 3.71 (br-d, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.11 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.40 (br-t, 1H), 7.60 (br-t, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.93 (br-d, 1H), 10.80 (s, 1H), 11.09 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 427 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4.2.4 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェノキシメチル)イソキノリン・塩酸塩の合成



4-(4-エチルピペリジン-1-イル)-3-プロモイソキノリン (1.03g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を -78℃ に冷却し、1.7M tert-ブチルリチウム (3ml) を滴下した。15分後、N,N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) を加え、反応を室温に戻した。反応液に塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧濃縮した。残渣をメタノール (15ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.4g) と反応させた。溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の 4-(4-エチルピペリジン-1-イ



ル)-3-ヒドロキシメチルイソキノリン (0.46g, 52.7%)を得た。

4-(4-エチルピペリジン-1-イル)-3-ヒドロキシメチルイソキノリン (0.25g)、4-メトキシフェノール (0.12g) およびトリフェニルホスフィン (0.29g) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液を-30℃に冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル (0.19g) を滴下した。反応を徐々に室温まで昇温し、さらに12時間反応させた。反応混合物を酢酸エチル (50ml) で希釈し、2N塩酸水で抽出した。5N水酸化ナトリウム水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物を得た (0.21g)

標題化合物を常法により塩酸塩として黄色粉末 (0.18g) を得た。

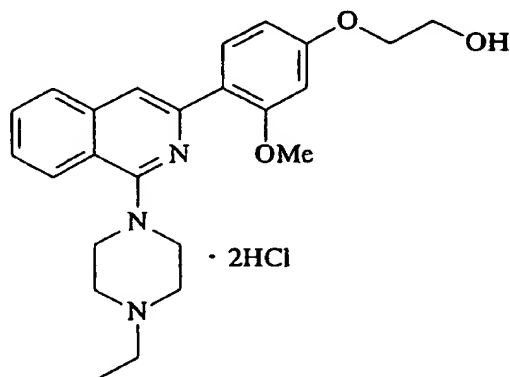
塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.16-3.38 (m, 4H), 3.45 (br-t, 2H), 3.59 (br-d, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.89 (br-d, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.02 (dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (br-t, 1H), 7.74 (br-t, 1H), 7.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.12 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

融点： 101-102℃

MS (ESI)  $m/z$  378 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 4 2 5 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例36-1に従い、N-メチル-o-トルアミド (1.70g) と 4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メトキシベンズニトリル (3.30g) を反応させて、3-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]イソキノリン-1-オン (0.47g) を得た。

得られた 3-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]イソキノリン-1-オン (0.47g) をオキシ塩化リン (10ml) に加え、室温で終夜反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた 1-クロロ-3-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]イソキノリンを、そのまま N-エチルピペラジン (5ml) と炭酸カリウム (1.2g) の存在下、120℃ で 24 時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと精製水を加えた。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、黄色粉末の 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]イソキノリン・塩酸塩 (0.11g) を得た。

1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ベンジルオキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]イソキノリン・塩酸塩 (0.10g) をメタノール (20ml) に溶解し、10%-パラジウム/炭素触媒 (0.03g) の存在下、室温で 6 時間水素添加した。触媒を濾去し、メタノールで洗浄後、濾液を減圧濃縮し、残渣をエタノール/エーテルから結晶化して、黄色粉末状の標題化合物 (0.04g) を得た。

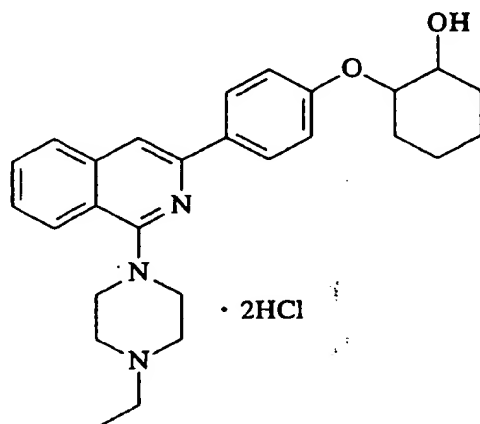
塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.37 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.35 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.70-3.95 (m, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 4.25 (br-d, 2H), 6.70 (s+d, 2H), 7.57 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.10 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H).

融点：140-142℃

MS (FAB)  $m/z$  408 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4.2.6 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシシクロヘキシルオキシ)フェニル]イソキノリン・塩酸塩の合成



実施例7で得た1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン(380mg)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、60%-油性水素化ナトリウム(48mg)を室温で加えた。30分後、溶媒を留去し、シクロヘキセンオキシド(15ml)を加え、150℃で3時間反応させた。冷却後、酢酸エチルで希釈し5N塩酸水で抽出した。水層を8N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物の遊離体を得た。

これを常法に従って塩酸塩とし、黄色粉末の標題化合物(240mg)を得た。

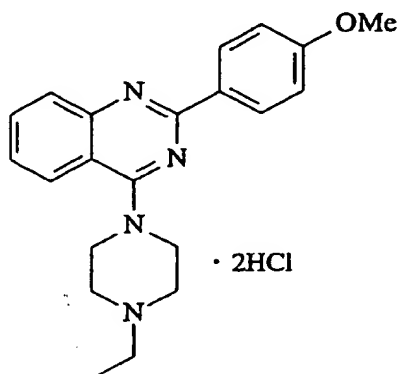
塩酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.23-1.42 (m, 7H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 3.20-3.66 (m, 9H), 3.97 (br-d, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.52-7.61 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 7.90-8.14 (m, 5H), 10.82 (m, 1H).

融点： 143-144℃

MS (ESI)  $m/z$  432 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 2 7 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン・2塩酸塩の合成



4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-2-クロロキナゾリン (0.56g)、4-メトキシフェニルホウ酸 (0.46g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.12g)、トルエン (50ml) および 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (30ml) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で1時間激しく攪拌した。ここに4-メトキシフェニルホウ酸 (0.31g) を追加し、さらに2時間攪拌した。4-メトキシフェニルホウ酸 (0.31g) を追加し、さらに1時間攪拌した。ここで4-メトキシフェニルホウ酸 (0.31g) を追加し、さらに一晩攪拌した。不溶物を濾去し、有機層を分離した。2N塩酸で2回抽出し、8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、淡黄色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.58g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.70 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (t, J=5.0Hz, 4H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.37 (dd, J=1.2, 8.4, 8.4Hz, 1H), 7.70 (ddd, J=1.2, 8.4, 8.4Hz, 1H), 7.88 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 7.93 (dd, J=1.2, 8.4Hz, 1H), 8.51 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／IPEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

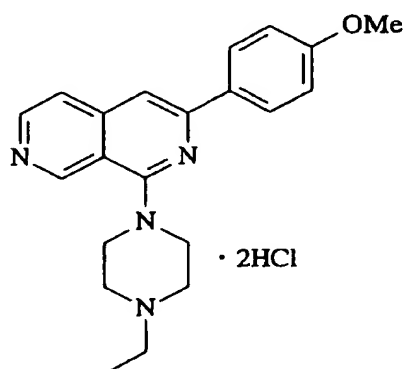
塩酸塩：

融点； 224.5-226℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 3.65 (br-d, 2H), 4.03 (br-s, 2H), 4.84 (br-s, 2H), 7.19 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.67 (br-t, 1H), 8.02 (br-t, 1H), 8.20 (br-d, 1H), 8.28 (br-s, 1H), 8.54 (d, J=8.8Hz, 2H), 11.64 (br-s, 1H).

MS (ESI) m/z 349 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 2 8 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-7-アザイソキノリンの合成



4-クロロ-3-シアノピリジン (1.50g) と 4-メトキシフェニルアセチレン (1.60g) を、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム (0.14g)、ヨウ化第一銅 (75mg) およびトリエチルアミン (10ml) の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド (25ml) 中にて、窒素雰囲気下 100℃ で終夜反応させた。反応混合物を水 (100ml) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の 4-(4-メトキシフェニルエチニル)-3-シアノピリジン (2.13g, 95%) を得た。

4-(4-メトキシフェニルエチニル)-3-シアノピリジン (2.10g) を、ポリリン酸 (10ml) 中にて、120℃で15分間反応させた。反応混合物に水 (40ml) を加え、炭酸カリウムでpHを6.5に調整し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣に酢酸アンモニウム (10g) を加え、140℃で終夜反応させた。冷却後、反応液を水 (100ml) で希釈し、ジクロロエタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、3-(4-メトキシフェニル)-7-アザ-2H-ジヒドロイソキノリン-1-オン-酢酸塩 (1.70g, 58%) を得た。

3-(4-メトキシフェニル)-7-アザ-2H-ジヒドロイソキノリン-1-オン酢酸塩 (0.25g) を、オキシ塩化リン (10g) と100℃で4時間反応させた。混合物を濃縮し、水を加え、炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をシリカゲルを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮し、1-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)-7-アザイソキノリン (0.12g) を得た。これに1-エチルピペリジン (10ml) と炭酸カリウム (0.5g) を加え、80℃で6時間反応させた。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.10g, 65%) を得た。

遊離体:

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.55 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.75 (m, 4H), 3.70 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 7.01 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.54 (d, J=8.0Hz, 1H), 9.40 (br-d, 1H).

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末 (0.11g) を得た。

塩酸塩:

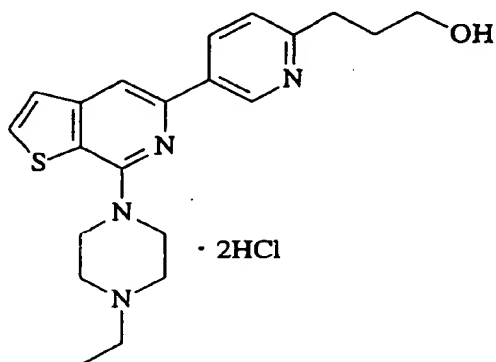
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.15-4.00 (m, 8H), 3.85 (s, 1H), 4.34 (br-d, 2H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (br-d, 1H), 8.24 (d,

$J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.63 (m, 1H), 9.63 (br-s, 1H), 11.52 (m, 1H).

融点 ; 222℃ (分解)

MS (ESI)  $m/z$  349 (M+H)+.

実施例 4 2 9 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-5-イル]チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



3-シアノメチル-2-チオフェンカルボン酸 (7.50g) を、三臭化リン (40ml) 中にて、170℃で5時間反応させた。反応を室温に戻し、冷却しながら水を加えた。炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン系) で精製して、淡褐色固体の5,7-ジブromoチエノ[2,3-c]ピリジン (2.04g, 15.5%) を得た。

5,7-ジブromoチエノ[2,3-c]ピリジン (2.04g)、1-エチルピペリジン (0.95g) および炭酸カリウム (2.0g) を、N,N-ジメチルホルムアミド (15ml) 中にて、70℃で2時間反応させた。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール系) で精製して、褐色油状の7-(4-エチルピペリジン-1-イル)-5-ブromoチエノ[2,3-c]ピリジン (1.95g) を得た。

5-ブromo-2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]ピリジン (3.26g)

とヘキサブチルジチン (5.80g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) の存在下、キシレン中で加熱して2-[3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]-5-トリブチルスタニルピリジン (1.80g) を得た。

これと、先に得た7-(4-エチルピペリジン-1-イル)-5-プロモチエノ [2,3-c] ピリジン (0.54g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバジウム (0) (0.20g) の存在下、キシレン中空素雰囲気中で1時間反応させた。反応液に2N塩酸水 (30ml) を加え、30分攪拌した後、水層を分離し、5N水酸化ナトリウム水でアルカリ性とし、酢酸エチルで逆抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.31g) を得た。

これを常法により塩酸塩とし、黄色粉末 (0.38g) を得た。

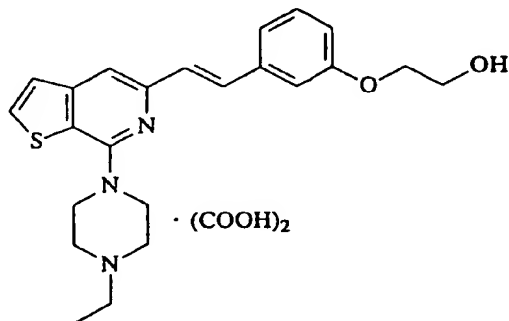
塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.89-1.98 (m, 2H), 3.08-3.27 (m, 5H), 3.49 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.58-3.70 (m, 4H), 4.48 (br-d, 2H), 7.62 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 9.34 (br-s, 1H), 11.34 (m, 1H) .

融点 ; 204-205℃

MS (ESI)  $m/z$  383 (M+H) $^+$ .

実施例 430 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)ステリル]チエノ [2,3-c] ピリジン・塩酸塩の合成





7-(4-エチルピペリジン-1-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン(300mg)と3-(2-ヒドロキシエトキシ)スチレン(300mg)を、パラジウムアセテート(30mg)、トリ-*o*-トルイルホスフィン(81mg)およびトリエチルアミン(2ml)の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド(15ml)中にて、窒素雰囲気下で6時間反応させた。冷却後、反応液を酢酸エチル(200ml)で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール系)で精製して、淡黄色油状の標題化合物を得た(100mg)。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.69 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.13 (d, J=18.0Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.21-7.25 (d, 1H), 7.29 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.65 (br-d, 1H), 8.07 (d, J=18.0Hz, 1H)。

これを常法によりシュウ酸塩とし、白色粉末(57mg)を得た。

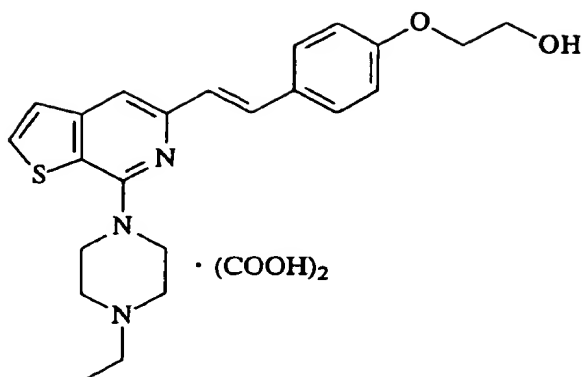
シュウ酸塩：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.25 (br-t, 3H), 3.04-3.80 (m, 10H), 3.76 (br-t, 2H), 4.06 (br-t, 2H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.19-7.36 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.2Hz, 1H)。

融点； 98-99℃

MS (FAB) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>。

実施例 4 3 1 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)スチリル)チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



7-(4-エチルピペリジン-1-イル)-5-プロモチエノ [2,3-c]ピリジン (300mg) と 4-(2-ヒドロキシエトキシ)スチレン (300mg) を、パラジウムアセテート (30mg)、トリ-*o*-トルイルホスフィン (81mg) およびトリエチルアミン (2ml) の存在下、*N,N*-ジメチルホルムアミド (15ml) 中にて、窒素雰囲気下で6時間反応させた。冷却後、反応液を酢酸エチル (200ml) で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (120mg) を得た。

これを常法によりシュウ酸塩とし、白色粉末 (68mg) を得た。

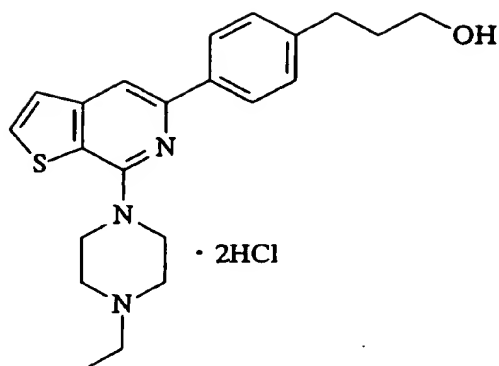
シュウ酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.25 (br-t, 3H), 3.09 (br-q, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.73 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.80-3.99 (m, 4H), 4.02 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.16 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H) .

融点 ; 143-145℃

MS (ESI)  $m/z$  410 (M+H) $^+$ .

実施例 4 3 2 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]チエノ [2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



7-(4-エチルピペリジン-1-イル)-5-プロモチエノ [2,3-c] ピリジン (200mg) と 3-(4-トリブチルスタニルフェニル) プロピオン酸エチル (400mg) を、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (50mg) の存在下、キシレン (10ml) 中にて、窒素雰囲気下で5時間反応させた。冷却後、反応液を酢酸エチル (200ml) で希釈し、2N塩酸水で抽出した。5N水酸化ナトリウム水でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(エトキシカルボニルエチル)フェニル]チエノ [2,3-c] ピリジン (0.20g) を得た。

これ (0.20g) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、室温で水素化アルミニウムリチウム (0.07g) のテトラヒドロフラン (20ml) 懸濁液に滴加した。反応混合物を1時間攪拌し、水 (0.07ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (0.07ml)、水 (0.21ml) の順に加え、室温で1時間攪拌した。沈殿を濾去し、酢酸エチルで洗浄後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の標題化合物 (0.12g) を得た。

標題化合物を常法により塩酸塩とし、黄色粉末 (0.10g) を得た。

塩酸塩：

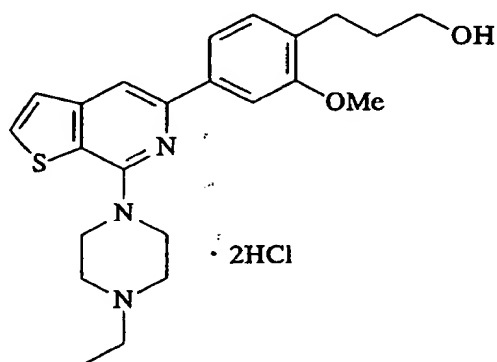
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.67 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.14-3.26 (m, 4H), 3.44 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (br-t, 2H), 3.64 (br-

d, 2H), 4.43 (br-d, 2H), 7.32 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.56 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.07 (d, J=5.6Hz, 1H), 10.82 (m, 1H).

融点; 112-113℃

MS (FAB) m/z 382 (M+H)+.

実施例 4 3 3 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシフェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・塩酸塩の合成



5-ブロモ-2-(3-アセトキシプロピル)アニソール (2.27g) とヘキサブチルジチン (5.28g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム (0) の存在下、キシレン中で加熱して2-(3-アセトキシプロピル)-5-トリブチルスタニルアニソール (0.92g) を得た。

これと7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.21g) を、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム (0) (0.12g) の存在下、キシレン中にて、窒素雰囲気下で1時間反応させた。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) で精製して、淡黄色油状の7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-アセトキシプロピル)-3-メトキシフェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン (42mg) を得た。

これをメタノール (15ml) に溶解し、2N水酸化ナトリウム水溶液 (5ml) と、室温で終夜反応させた。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、

標題化合物の遊離体を得た。

これを常法により塩酸塩として、黄色粉末の標題化合物 (31mg) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17-1.25 (m, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.68-2.84 (m, 6H), 3.63 (m, 2H), 3.83-3.98 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.22 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (m, 2H), 7.67 (s, 2H).

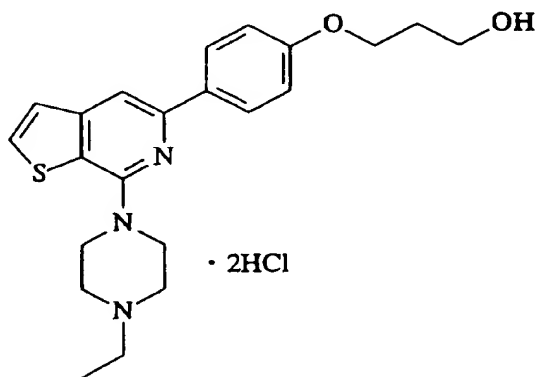
塩酸塩：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.66-1.75 (m, 2H), 2.62 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.14-3.25 (m, 4H), 3.44 (q,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.55-3.68 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.43 (br-d, 2H), 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (br-s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 11.10 (m, 1H).

融点：114-115℃

MS (FAB)  $m/z$  412 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 4 3 4 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、1-(4-ブロモフェノキシ)-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロパン (2.08g) とビス(トリブチルチン) (3.3ml) から、無色油状の1-[4-(トリブチルスタニル)フェノキシ]-3-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシプロパン (1.73g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン(0.29g)を、実施例300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-[3-(テトラヒドロピラン-2-イル)オキシプロボキシ]フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで3回洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、無色非晶質の標題化合物の遊離体(0.26g)を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.09 (quintet,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.85 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.90 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 4.20 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 6.99 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

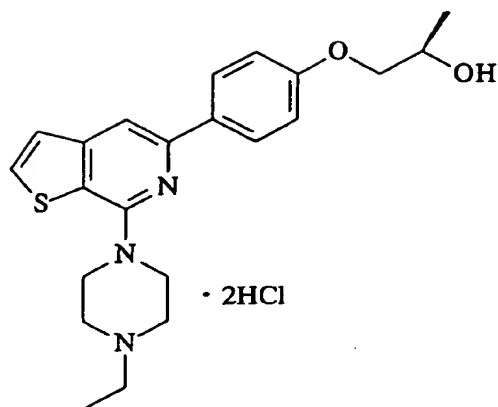
塩酸塩:

融点: 126-127°C

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.89 (quintet,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.16-3.23 (m, 4H), 3.53-3.66 (m, 4H), 3.58 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 4.10 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.42 (br-d, 2H), 7.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (s, 1H), 8.05-8.09 (m, 3H), 10.99 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  398 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例4.3.5 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-[2-(R)-ヒドロキシプロボキシ]フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、2-(R)-アセトキシ-1-(4-ブロモフェノキシ)プロパン (1.94g) とビス(トリブチルチン) (3.6ml) から、無色油状の2-(R)-アセトキシ-1-[4-(トリブチルスタニル)フェノキシ]プロパン (1.31g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.29g) を、実施例300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-[2-(R)-アセトキシプロポキシ]フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで2回洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、次いで反応液が均一となるまでメタノールを加えた。そのまま室温で45分間放置した。溶媒を減圧溜去し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.22g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31 (d, J=6.4Hz, 3H), 2.37 (br-s, 1H), 2.52 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.84-3.88 (m, 5H), 4.01 (dd, J=3.2, 9.2Hz, 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.33 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

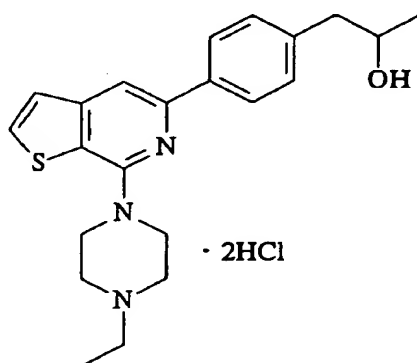
塩酸塩：

融点： 126-127℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.18 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.55 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 3.84 (dd, J=5.2, 9.6Hz, 1H), 3.89 (dd, J=6.0, 9.6Hz, 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.42 (br-d, 2H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.54 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.05-8.09 (m, 3H), 10.91 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 3 6 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、1-(4-ブロモフェニル)プロパン-2-オン (2.09g) とビス(トリブチルチン) (5.0ml) から、無色油状の1-(4-(トリブチルスタニル)フェニル)プロパン-2-オン (1.98g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.29g) を、実施例 300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-オキシプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン (0.20g) を得た。

次いで、得られた7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-オキシプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン (0.20g) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解した。



この溶液を、水素化アルミニウムリチウム (0.04g) のテトラヒドロフラン (1ml) 懸濁液中に、食塩-氷寒剤冷却下に加え、さらに15分間攪拌した。反応液に水 (40ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (40ml)、水 (120ml) を順に加え、酢酸エチルで希釈後、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.15g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.27 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 2.75 (dd,  $J=8.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H), 2.84 (dd,  $J=4.0, 13.6\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 4.02-4.10 (m, 1H), 7.30 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

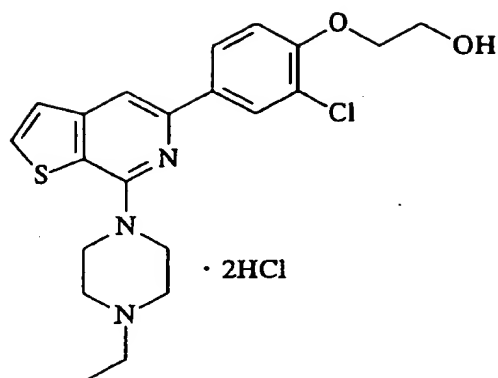
塩酸塩：

融点； 66-67℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.06 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.03 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.62 (dd,  $J=6.4, 13.2\text{Hz}$ , 1H), 2.75 (dd,  $J=6.8, 13.2\text{Hz}$ , 1H), 3.17-3.23 (m, 2H), 3.55 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 3.83-3.91 (m, 1H), 4.43 (br-d, 2H), 7.31 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 8.07 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 10.79 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  382 (M+H) $^+$ .

実施例 4 3 7 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンの合成



実施例161-2と同様にして、2-アセトキシ-1-(4-ブromo-2-クロロフェノキシ)エタン (1.32g) とビス(トリブチルチン) (2.3ml) から、無色油状の2-アセトキシ-1-[2-クロロ-4-(トリブチルスタニル)フェノキシ]エタン (0.58g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブromoチエノ[2,3-c]ピリジン (0.19g) を、実施例300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-アセトキシエトキシ)-3-クロロフェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで2回洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣にメタノール (6ml) 加えて溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液 (0.75ml) を加えた。室温で45分間放置し、溶媒を減圧溜去し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色粘稠油状の標題化合物 (0.03g) を得た。

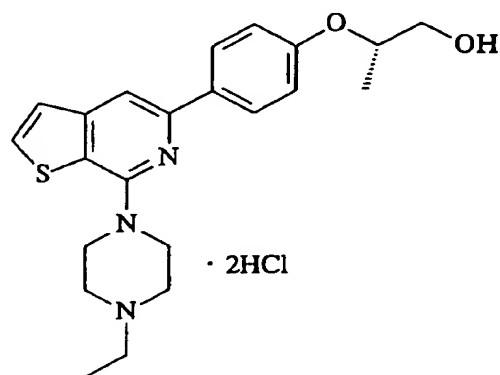
遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.85 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 4.30 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 4.50 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 7.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (s, 1H), 7.95

(dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H).

MS (FAB)  $m/z$  418.420 (M+H)<sup>+</sup>.

**実施例 438** 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-{1-(S)-メチル-2-ヒドロキシエトキシ}フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、1-(S)-アセトキシ-2-(4-ブロモフェノキシ)プロパン (1.61g) とビス(トリブチルチン) (3.0ml) から、無色油状の1-(S)アセトキシ-2-[4-(トリブチルスタニル)フェノキシ]プロパン (1.12g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.19g) を、実施例300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(S)-(1-アセトキシプロパン-2-イル)オキシフェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで2回洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣にメタノール (6ml) を加えて溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液 (1.48ml) を加えた。室温で2時間放置し、溶媒を減圧溜去し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.15g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.31 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 2.37 (br-s, 1H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.84-3.88 (m, 5H), 4.01 (dd,  $J=3.2, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.19-4.28 (m, 1H), 7.00 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (s, 1H), 8.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

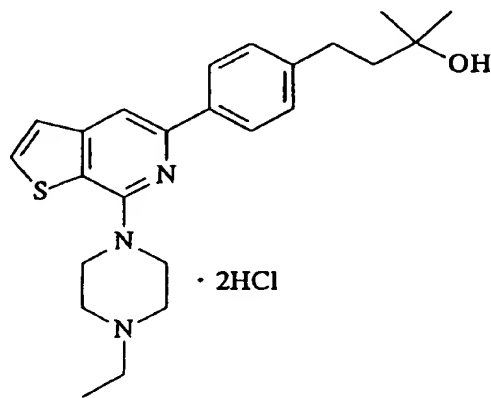
塩酸塩：

融点： 126-127℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.18 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.31 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 3.55 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 3.84 (dd,  $J=5.2, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (d,  $J=6.0, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 3.95-4.01 (m, 1H), 4.42 (br-d, 2H), 7.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (s, 1H), 8.05-8.09 (m, 3H), 10.91 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  398 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 439 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、4-(4-ブロモフェニル)ブタン-2-オン (1.36g) とビス(トリブチルチン) (3.0ml) から、無色油状の4-[4-(トリブチルスタニル)フェニル]

ブタン-2-オン (1.61g) を得た。

これと 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ [2,3-c] ピリジン (0.33g) を、実施例 300-4 と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-オキソブチル)フェニル]チエノ [2,3-c] ピリジン (0.23g) を得た。

得られた 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-オキソブチル)フェニル]チエノ [2,3-c] ピリジン (0.23g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、氷冷下撹拌した。ここに 3.0M-メチルマグネシウムブロミド/エーテル溶液 (0.39ml) を加え、さらに 3 時間撹拌した。ここに 3.0M-メチルマグネシウムブロミド/エーテル溶液 (0.39ml) を追加し、さらに 4.5 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加えて撹拌し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.10g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.31 (s, 6H), 1.81-1.86 (m, 2H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 2.74-2.78 (m, 2H), 3.85 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 7.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.33 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) .

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

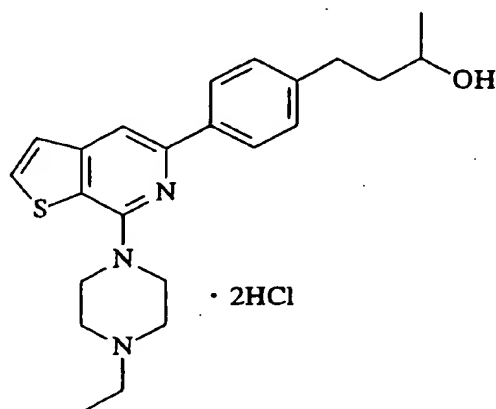
塩酸塩：

融点： 122-123.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (s, 6H), 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.65-1.70 (m, 2H), 2.65-2.70 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.57-3.65 (m, 4H), 4.42 (br-d, 2H), 7.31 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 8.08 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 11.28 (br-s, 1H) .

MS (FAB)  $m/z$  410 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 440 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、4-(4-ブロモフェニル)ブタン-2-オン (1.29g) とビス(トリブチルチン) (2.9ml) から、無色油状の4-[4-(トリブチルスタニル)フェニル]ブタン-2-オン (1.59g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.22g) を、実施例 300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-オキシブチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを得た。

得られた7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-オキシブチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンをテトラヒドロフラン (5ml) に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム (0.04g) のテトラヒドロフラン (1ml) 懸濁液中に、氷冷下で加え、さらに15分間攪拌した。反応液に水 (40ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (40ml)、水 (120ml) を順に加え、酢酸エチルで希釈後、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.18g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.25 (d, J=3.2Hz, 3H), 1.7

8-1.85 (m, 2H), 2.52 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.69 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.65-2.85 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 5H), 7.29 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

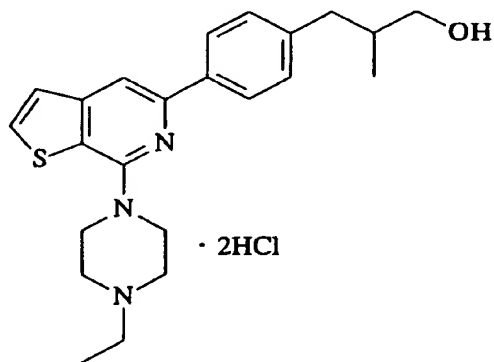
塩酸塩：

融点： 110.5-112℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.10 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.62-1.68 (m, 2H), 2.60-2.76 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 4H), 3.57-3.65 (m, 4H), 4.42 (br-d, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.56 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.08 (d, J=5.4Hz, 1H), 11.26 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 4 1 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、3-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロピオン酸メチル (1.36g) とビス(トリブチルチン) (2.7ml) から、無色油状の2-メチル-3-[4-(トリブチルスタニル)フェニル]プロピオン酸メチル (1.52g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.22g) を、実施例 300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-

(2-メトキシカルボニルプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを得た。

得られた7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-メトキシカルボニルプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンをテトラヒドロフラン(5ml)に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム(0.05g)のテトラヒドロフラン(0.5ml)懸濁液中に、氷冷下に加え、さらに20分間攪拌した。反応液に水(50ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(50ml)、水(150ml)を順に加え、酢酸エチルで希釈後、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.17g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 0.94 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.46 (dd, J=8.2, 13.6Hz, 1H), 2.51 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.68 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.81 (dd, J=6.0, 13.6Hz, 1H), 3.49 (dd, J=6.0, 10.4Hz, 1H), 3.55 (dd, J=6.0, 10.4Hz, 1H), 3.85 (t, J=5.0Hz, 4H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.54 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

融点： 108-110℃

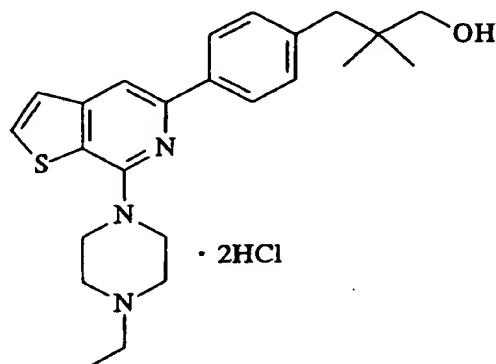
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.82 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.79-1.88 (m, 1H), 2.35 (dd, J=8.2, 13.2Hz, 1H), 2.78 (dd, J=5.6, 13.2Hz, 1H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.26 (dd, J=6.2, 10.4Hz, 1H), 3.31 (dd, J=6.0, 10.4Hz, 1H), 3.62 (br-t, 4H), 4.42 (br-d, 2H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.57 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=5.4Hz, 1H), 11.28 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4.4.2 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチ



ルプロビル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、3-(4-プロモフェニル)-2,2-ジメチルプロピオン酸メチル (1.29g) とビス(トリブチルチン) (2.4ml) から、無色油状の2,2-ジメチル-3-[4-(トリブチルスタニル)フェニル]プロピオン酸メチル (1.51g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.23g) を、実施例300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-メトキシカルボニル-2-メチルプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを得た。

得られた7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-メトキシカルボニルプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンをテトラヒドロフラン (5ml) に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム (0.05g) のテトラヒドロフラン (1ml) 懸濁液中に、氷冷下で加え、さらに30分間攪拌した。反応液に水 (50ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml)、水 (150ml) を順に加え、酢酸エチルで希釈後、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.22g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 0.91 (s, 6H), 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.93 (br-s, 1H), 2.51 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.62 (s, 2H), 2.68 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.34 (s, 2H), 3.85 (t,  $J=$

5. 0Hz, 4H), 7. 24 (d, J=8. 2Hz, 2H), 7. 32 (d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 54 (d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 66 (s, 1H), 8. 01 (d, J=8. 2Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

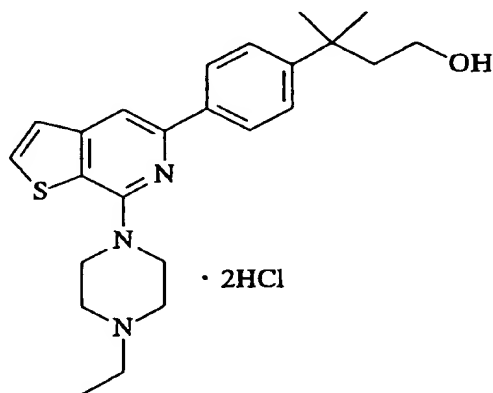
塩酸塩：

融点： 113-114℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0. 81 (s, 6H), 1. 32 (t, J=7. 2Hz, 3H), 1. 92 (s, 2H), 3. 12 (s, 2H), 3. 15-3. 24 (m, 4H), 3. 62-3. 68 (m, 4H), 4. 43 (br-d, 2H), 7. 27 (d, J=8. 2Hz, 2H), 7. 57 (d, J=5. 4Hz, 1H), 8. 02 (s, 1H), 8. 04 (d, J=8. 2Hz, 2H), 8. 09 (d, J=5. 4Hz, 1H), 11. 49 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 4 3 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、1-アセトキシ-3-(4-ブロモフェノキシ)-3-メチルブタン (1. 34g) とビス (トリブチルチン) (2. 4ml) から、無色油状の3-アセトキシ-1, 1-ジメチル-1-[4-(トリブチルスタニル)フェノキシ]プロパン (1. 36g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0. 20 g) を、実施例 300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-

(3-アセトキシ-1,1-ジメチルプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。この反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を遠去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで2回洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣にメタノール(10ml)を加えて溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.75ml)を加えた。室温で2時間放置し、溶媒を減圧溜去し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.16g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.98 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.67 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.51 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.0Hz, 4H), 7.32 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.53 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

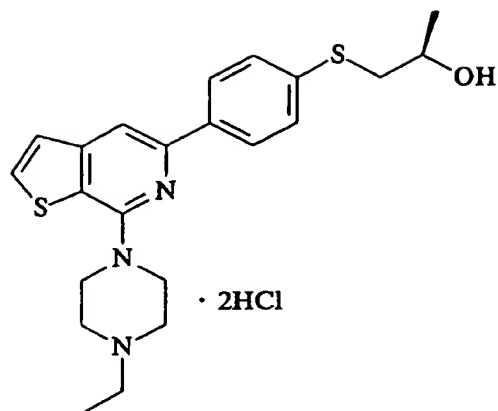
塩酸塩：

融点：125.5-127.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.85 (t, J=7.8Hz, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.57 (br-t, 2H), 3.64 (br-d, 2H), 4.44 (br-d, 2H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.08 (d, J=5.4Hz, 1H), 10.89 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  410 (M+H) $^+$ .

実施例 4 4 4 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(R)-(2-ヒドロキシプロピルチオ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、(R)-2-アセトキシ-1-(4-ブロモフェニルチオ)プロパン(1.14g)とビス(トリブチルチン)(2.2ml)から、無色油状の(R)-2-アセトキシ-1-(4-(トリブチルスタニル)フェニルチオ)プロパン(0.79g)を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン(0.20g)を、実施例300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(R)-(2-アセトキシプロピルチオ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで2回洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣にメタノール(10ml)を加えて溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(0.74ml)を加えた。室温で2時間放置し、溶媒を減圧溜去し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.14g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ(ppm) 1.16(t, J=7.2Hz, 3H), 1.29(d, J=6.4Hz, 3H), 2.51(q, J=7.2Hz, 2H), 2.68(t, J=5.0Hz, 4H), 2.89(dd, J=8.6, 13.6Hz, 1H), 3.15(dd, J=3.

6. 13. 6Hz, 1H), 3. 85 (t, J=5. 0Hz, 4H), 3. 86-3. 94 (m, 1H), 7. 33 (d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 46 (d, J=8. 4Hz, 2H), 7. 56 (d, J=5. 4Hz, 1H), 7. 64 (s, 1H), 8. 03 (d, J=8. 4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/ IPEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

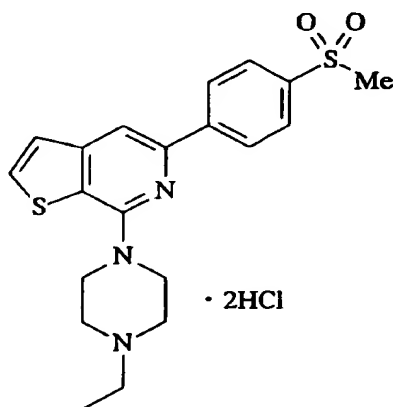
塩酸塩：

融点： 98. 5-99. 5℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0. 19 (d, J=6. 0Hz, 3H), 1. 30 (t, J=7. 2Hz, 3H), 2. 97 (dd, J=6. 2, 13. 2Hz, 1H), 3. 08 (dd, J=6. 0, 13. 2Hz, 1H), 3. 16-3. 23 (m, 4H), 3. 56 (br-t, 2H), 3. 64 (br-d, 2H), 4. 43 (br-d, 2H), 7. 43 (d, J=8. 8Hz, 2H), 7. 56 (d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 03 (s, 1H), 8. 06-8. 09 (m, 3H), 10. 87 (br-s, 1H).

MS (ESI) m/z 414 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 4 5 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、4-メタンスルホニルプロモベンゼン (1. 50g) とビス(トリブチルチン) (3. 6ml) から、無色油状の1-メタンスルホニル-4-(トリブチルスタニル)ベンゼン (0. 58g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0. 18 g) を、実施例 300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-

メタンスルホニルフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.19g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.71 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.88 (t, J=5.0Hz, 4H), 7.40 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.64 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.29 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

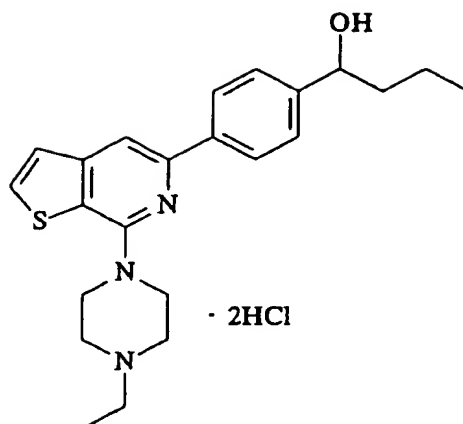
塩酸塩：

融点； 222.5-225℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.28 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.55 (br-t, 2H), 3.66 (br-d, 2H), 4.48 (br-d, 2H), 7.62 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.15 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 10.59 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 402 (M+H)<sup>+</sup>

実施例4.4.6 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(1-ヒドロキシブチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2 と同様にして、1-(4-ブromoフェニル)ブタン-1-オン (1.91g) とビス (トリブチルチン) (4.7ml) から、無色油状の 1-[4-(トリブチルスタニル)フェニル]ブタン-1-オン (1.74g) を得た。

これと 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブromチエノ [2,3-c]ピリジン (0.22g) を、実施例 300-4 と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-ブチリルフェニル)チエノ [2,3-c]ピリジン (0.17g) を得た。

得られた 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-ブチリルフェニル)チエノ [2,3-c]ピリジン (0.17g) をテトラヒドロフラン (6ml) に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム (0.02g) のテトラヒドロフラン (0.5ml) 懸濁液中に、氷冷下で加え、さらに 25 分間攪拌した。反応液に水 (20ml)、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (20ml)、水 (60ml) を順に加え、酢酸エチルで希釈後、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ n-ヘキサン系) で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.13g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.94 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.15 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.29-1.40 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H), 2.42 (br-s, 1H), 2.49 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.66 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.82 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 4.71 (br-t, 1H), 7.32 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ ,

2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

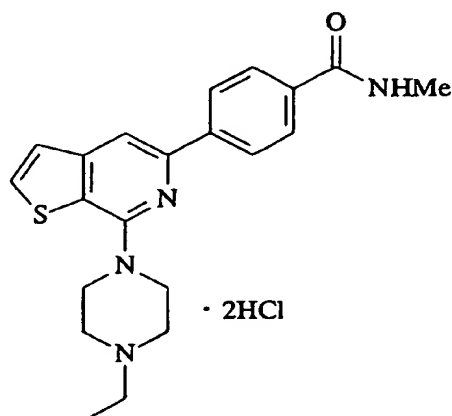
塩酸塩：

融点； 112-114℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 0.88 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.06 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.23-1.42 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 4H), 3.58-3.66 (m, 4H), 4.42 (br-d, 2H), 4.58 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.57 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.09 (d, J=5.6Hz, 1H), 11.46 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 4 7 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-メチルカルバモイル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、N-メチル-4-ブロモベンズアミド (1.13g) とビス(トリブチルチン) (2.9ml) から、無色油状のN-メチル-4-(トリブチルスタニル)ベンズアミド (0.90g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.19g) を、実施例 300-4と同様に反応させて、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.16g) を得た。



遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.51 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.68 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.03 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H), 3.85 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 6.35 (br-q, 1H), 7.33 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 8.14 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

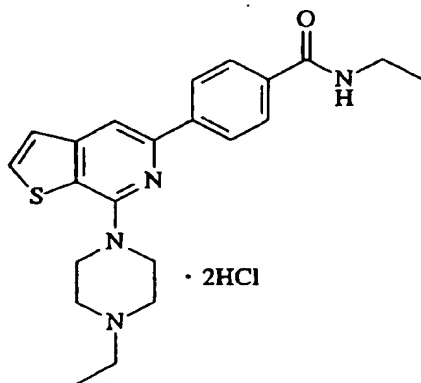
塩酸塩：

融点： 150.5-152℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.30 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.82 (d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.26 (m, 4H), 3.55 (br-t, 2H), 3.66 (br-d, 2H), 4.47 (br-d, 2H), 7.59 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.53 (br-q, 1H), 10.65 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  381 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 4 4 8 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-エチルカルバモイル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、N-エチル-4-ブロモベンズアミド (1.11g) とビス(トリブチルチン) (2.7ml) から、無色油状のN-エチル-4-(トリブチルスタニル)ベンズアミド (0.84g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン(0.19g)を、実施例300-4と同様に反応させて、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.19g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.51 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.68 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.52 (qd, J=5.2, 7.2Hz, 2H), 3.85 (t, J=5.0Hz, 4H), 6.26 (br-t, 1H), 7.34 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.2Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/1PEから再結晶して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

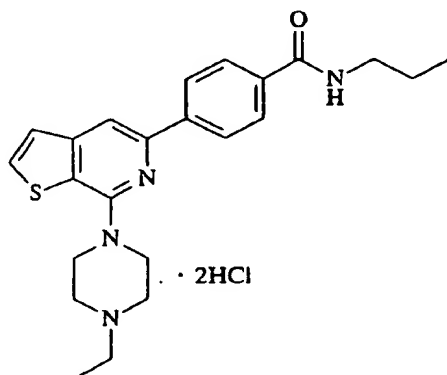
塩酸塩：

融点：142-143℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.17-3.25 (m, 4H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.58 (br-t, 2H), 3.66 (br-d, 2H), 4.46 (br-d, 2H), 7.59 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.57 (t, J=5.4Hz, 1H), 10.97 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 395 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例449 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-プロピルカルバモイル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、N-プロピル-4-ブロモベンズアミド (1.13g) とビス (トリブチルチン) (2.6ml) から、無色油状のN-エチル-4-(トリブチルスタニル) ベンズアミド (0.66g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ [2,3-c] ピリジン (0.21g) を、実施例300-4と同様に反応させて、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.21g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.66 (qt, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 2.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.67 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.44 (br-q, 2H), 3.85 (t, J=5.0Hz, 4H), 6.36 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=5.4Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

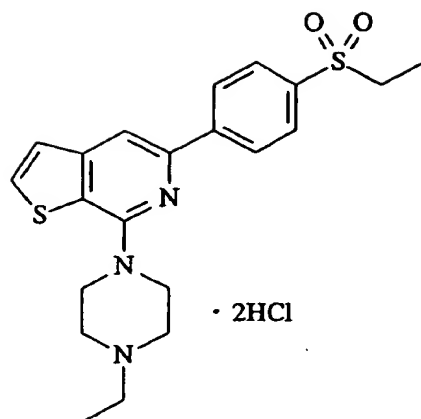
塩酸塩：

融点：136.5-138℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 0.91 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.56 (qt, J=7.2, 7.2Hz, 2H), 3.18-3.27 (m, 6H), 3.55 (br-t, 2H), 3.66 (br-d, 2H), 4.47 (br-d, 2H), 7.60 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.11 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.54 (t, J=5.6Hz, 1H), 10.63 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 409 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例450 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-エタンスルホニルフェニル)チエノ [2,3-c] ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、4-エタンスルホニルプロモベンゼン (1.23g) とビス (トリブチルチン) (2.7ml) から、無色油状の1-エタンスルホニル-4-(トリブチルス タニル) ベンゼン (0.70g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ [2,3-c] ピリジン (0.18 g) を、実施例300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-エタンスルホニルフェニル)チエノ [2,3-c] ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.20g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.31 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 2.52 (q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.15 (q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.87 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 7.38 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.28 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、黄

色粉末状の標題化合物を得た。

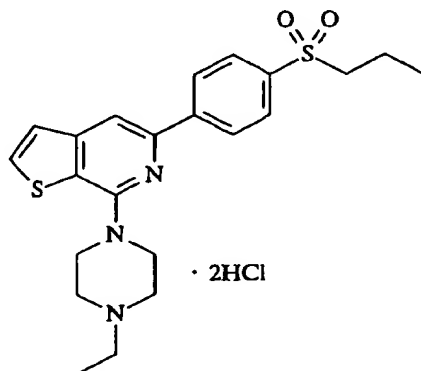
塩酸塩：

融点：230-232.0℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.14 (t, J=7.4Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.4Hz, 3H), 3.18-3.26 (m, 4H), 3.35 (q, J=7.4Hz, 2H), 3.54 (br-t, 2H), 3.66 (br-d, 2H), 4.49 (br-d, 2H), 7.62 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.14 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (d, J=8.6Hz, 2H), 10.48 (br-s, 1H).

MS (ESI) m/z 416 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 5 1 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-プロパンスルホニルフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、4-プロパンスルホニルプロモベンゼン (1.40g) とピス (トリブチルチン) (3.0ml) から、無色油状の1-プロパンスルホニル-4-(トリブチルスタニル)ベンゼン (1.09g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.18g) を、実施例 300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-プロパンスルホニルフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。この反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、

硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、淡褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.19g)を得た。

遊離体:

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.01 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.52 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.08-3.12 (m, 2H), 3.87 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 7.38 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.27 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈殿して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

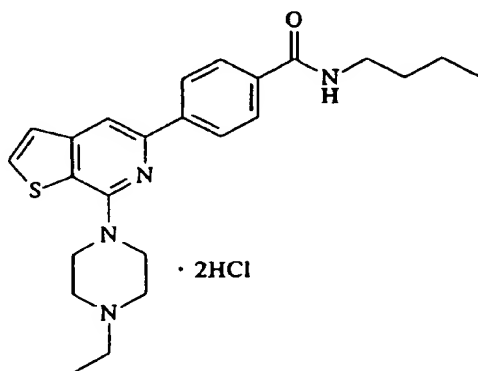
塩酸塩:

融点: 230.5-233.5℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 0.94 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.30 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.55-1.64 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 4H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.54 (br-t, 2H), 3.66 (br-d, 2H), 3.49 (br-d, 2H), 7.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.14 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (s, 1H), 8.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 10.47 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  430 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 4 5 2 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-ブチルカルバモイル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、N-ブチル-4-ブロモベンズアミド (1.21g) とビス (トリブチルチン) (2.6ml) から、無色油状のN-ブチル-4-(トリブチルスタニル)ベンズアミド (0.80g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ [2,3-c]ピリジン (0.20g) を、実施例300-4と同様に反応させて、無色結晶の標題化合物の遊離体 (0.20g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.96 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.15 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.42 (tq,  $J=7.2, 7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 2.50 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.66 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.84 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 6.38 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 7.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (s, 1H), 7.84 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.13 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/ IPE から再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

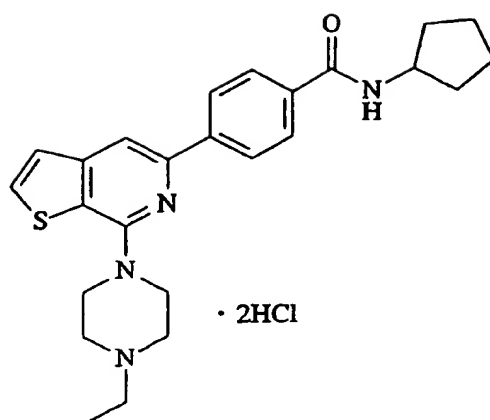
塩酸塩：

融点： 127.5-128℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.92 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.30 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.50-1.57 (m, 2H), 3.18-3.31 (m, 6H), 3.54 (br-t, 2H), 3.66 (br-d, 2H), 4.47 (br-d, 2H), 7.59 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.11 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (s, 1H), 8.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.52 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 10.57 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  423 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 4 5 3 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-シクロペンチルカルバモイル)フェニル]チエノ [2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、N-シクロペンチル-4-ブロモベンズアミド (1.22g) とビス(トリブチルチン) (2.5ml) から、無色油状のN-シクロペンチル-4-(トリブチルスタニル)ベンズアミド (0.92g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.21g) を、実施例300-4と同様に反応させて、無色結晶の標題化合物の遊離体 (0.21g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.60-1.78 (m, 4H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.84 (t, J=5.0Hz, 4H), 4.38-4.47 (m, 1H), 6.26 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.31 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

融点： 148-149℃

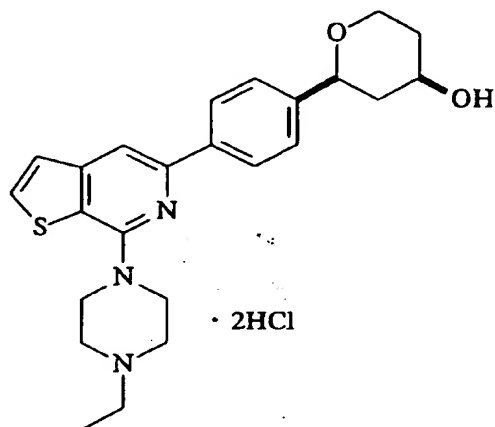
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.52-1.62 (m, 4H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 4H), 3.55 (br-t, 2H), 3.66 (br-d, 2H), 4.26 (br-q, 1H), 4.46 (br-d, 2H), 7.60 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.11 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 10.65 (br-s,



<sup>1</sup>H).

MS (FAB)  $m/z$  435 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 454 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(cis-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、cis-4-アセトキシ-2-(4-ブロモフェニル)テトラヒドロピラン (1.20g) とビス(トリブチルチン) (2.2ml) から、無色油状の cis-4-アセトキシ-2-[4-(トリブチルスタニル)フェニル]テトラヒドロピラン (1.00g) を得た。

これと 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.21g) を、実施例300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(cis-4-アセトキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで2回洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣にメタノール (10ml) を加えて溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加えた。室温で1時間放置し、溶媒を減圧溜去し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、

無色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.20g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.15 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.53-1.70 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 1H), 2.15 (br-s, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.51 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.59 (dt,  $J=2.0, 12.4\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.16-4.21 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 1H), 7.33 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

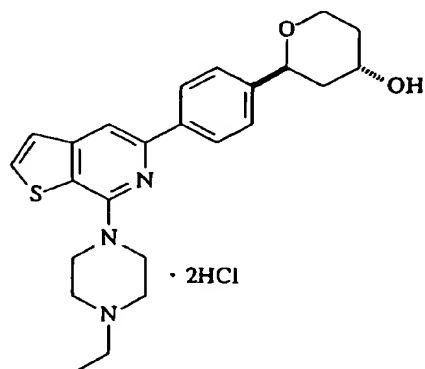
塩酸塩：

融点：157-159℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 1.31 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.38-1.48 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 4H), 3.48-3.66 (m, 5H), 3.73-3.81 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.37 (dd,  $J=1.6, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.43 (br-d, 2H), 7.43 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 10.94 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  424 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

実施例 455 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(trans-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例161-2と同様にして、trans-4-アセトキシ-2-(4-ブロモフェニル)テトラヒドロピラン (1.31g) とビス(トリブチルチン) (2.4ml) から、無色油状のtrans-4-アセトキシ-2-[4-(トリブチルスタニル)フェニル]テトラヒドロピラン (1.29g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.21g) を、実施例300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(trans-4-アセトキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと2N塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を2N塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで2回洗浄した。8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣にメタノール (10ml) を加えて溶解し、5N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加えた。室温で1時間放置し、溶媒を減圧溜去し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.18g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.64 (br-d, 1H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.06 (br-s, 1H), 2.51 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.85 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.95 (ddd,  $J=1.6, 5.2, 11.6\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (br-dt, 1H), 4.31 (br-quintet, 1H), 4.84-4.92 (m, 1H), 7.32 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.54 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (s, 1H), 7.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

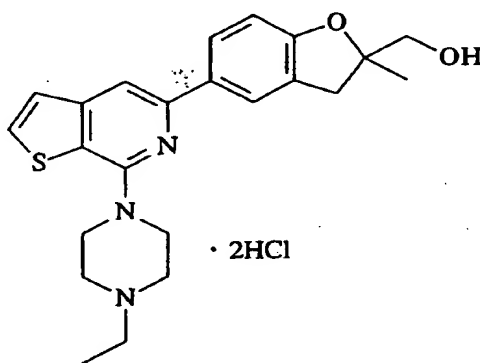
融点： 146-148℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.30 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.54 (br-d, 1H), 1.68 (b

r-t, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.17-1.24 (m, 4H), 3.54 (br-t, 2H), 3.65 (br-d, 2H), 3.81 (br-q, 1H), 3.94 (br-t, 1H), 4.11 (br-quintet, 1H), 4.43 (br-d, 2H), 4.77 (br-d, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.08 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 2H), 10.71 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 424 (M+H)+.

実施例 4 5 6 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2-メチルベンゾフラン-5-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、5-ブロモ-2-エトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-2-メチルベンゾフラン (1.34g) とビス(トリブチルチン) (2.6ml) から、無色油状の2-エトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-2-メチル-5-(トリブチルスタニル)ベンゾフラン (1.10g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.29g) を、実施例 300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(2-エトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-2-メチルベンゾフラン-5-イル)チエノ[2,3-c]ピリジンを得た。

得られた7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(2-エトキシカルボニル-2,3-ジヒドロ-2-メチルベンゾフラン-5-イル)チエノ[2,3-c]ピリジンをテトラヒドロフラン (10ml) に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム (0.06g) のテトラヒドロフラン (1ml) 懸濁液中に、氷冷下に加え、さらに15分間攪拌した。反応液に

水 (60ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (60ml)、水 (180ml) を順に加え、酢酸エチルで希釈後、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.20g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.61 (br-s, 1H), 2.67 (t, J=5.0Hz, 4H), 2.96 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.31 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.64 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.69 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.82 (t, J=5.0Hz, 4H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.84 (dd, J=1.4, 8.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.4Hz, 1H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

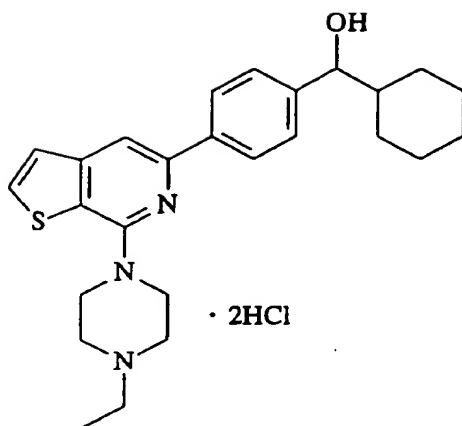
塩酸塩：

融点； 138-140℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 2.91 (d, J=15.8Hz, 1H), 3.15-3.2 (m, 4H), 3.30 (d, J=15.8Hz, 1H), 3.45 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.49 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.55-3.65 (m, 4H), 4.39 (br-d, 2H), 6.79 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.88 (dd, J=1.6, 8.6Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.95 (br-s, 1H), 8.05 (d, J=5.6Hz, 1H), 11.25 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 457 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(シクロヘキシルヒドロキシメチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2 と同様にして、4-(シクロヘキシルアセトキシメチル)ブロモベンゼン (1.36g) とビス(トリブチルチン) (2.1ml) から、無色油状の 4-(シクロヘキシルアセトキシメチル)-1-(トリブチルスタニル)ベンゼン (1.39g) を得た。

これと 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-プロモチエノ [2,3-c] ピリジン (0.20g) を、実施例 300-4 と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(シクロヘキシルアセトキシメチル)フェニル]チエノ [2,3-c] ピリジンを含む反応液を得た。反応液に酢酸エチルと 2N 塩酸を加え、不要物を濾去した。水層を分離し、有機層を 2N 塩酸で抽出した。水層を合わせて酢酸エチルで 2 回洗浄した。8N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH=10 とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣にメタノール (10ml) を加えて溶解し、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加えた。室温で 1 時間放置し、溶媒を減圧溜去し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、無色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.12g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 0.91-1.28 (m, 3H), 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.45 (br-d, 1H), 1.45 (br-d, 1H), 1.61-1.69 (m, 3H), 1.77 (br-d, 1H), 2.02 (br-d, 1H), 2.23 (b

r-s, 1H), 2.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.83 (t, J=7.2Hz, 4H), 4.41 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.54 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 2H).

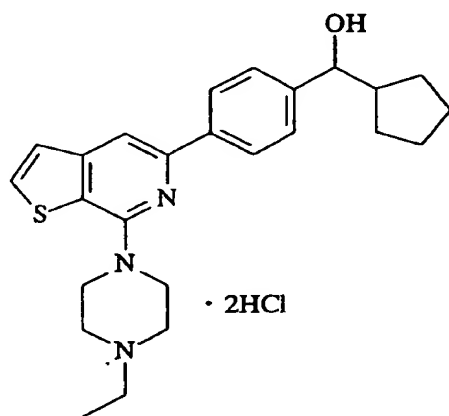
得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

融点： 127.5-129℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 0.92-1.88 (m, 4H), 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.38 (br-d, 1H), 1.46-1.70 (m, 4H), 1.85 (br-d, 1H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.57-3.66 (m, 5H), 4.30 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.43 (br-d, 2H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.06-8.09 (m, 3H), 11.41 (br-s, 1H).

MS (FAB) m/z 436 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 5 8 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(シクロペンチルヒドロキシメチル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例 161-2と同様にして、(4-ブロモフェニル)シクロペンチルケトン (1.57g) とビス(トリブチルチン) (3.1ml) から、無色油状の(4-トリブチルスタニルフェニル)シクロペンチルケトン (1.21g) を得た。

これと7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-ブロモチエノ[2,3-c]ピリジン (0.22 g) を、実施例 300-4と同様に反応させて、7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-

(シクロペンチルカルボニル)フェニル)チエノ[2,3-c]ピリジンを得た。

得られた7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-(シクロペンタンカルボニル)フェニル)チエノ[2,3-c]ピリジンをテトラヒドロフラン(5ml)に溶解した。この溶液を、水素化アルミニウムリチウム(0.06g)のテトラヒドロフラン(1ml)懸濁液中に、氷冷下に加え、さらに10分間攪拌した。反応液に水(60ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液(60ml)、水(180ml)を順に加え、酢酸エチルで希釈後、沈澱を濾去した。溶媒を減圧溜去し、残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/n-ヘキサン系)で精製して、無色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.14g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.14-1.70 (m, 7H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.30 (br-s, 1H), 2.49 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.83 (t, J=5.0Hz, 4H), 4.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.54 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.4Hz, 2H) .

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/IPEから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

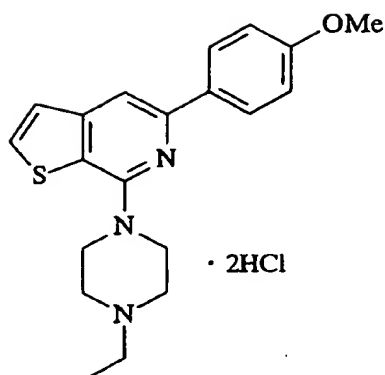
融点： 128-129℃

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.18-1.61 (m, 7H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.65-1.72 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 4H), 3.55-3.66 (m, 4H), 4.34 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.43 (br-d, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.07 (d, J=5.2Hz, 1H), 11.01 (br-s, 1H) .

MS (FAB) m/z 422 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4 5 9 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成





5-ブromo-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2,3-c]ピリジン (0.35g)、4-メトキシフェニルホウ酸 (0.24g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.06g)、トルエン (30ml) および 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (20ml) の混合物を窒素雰囲気下、100℃で1時間激しく攪拌した。ここに4-メトキシフェニルホウ酸 (0.16g) を追加し、さらに2時間攪拌した。4-メトキシフェニルホウ酸 (0.16g) を追加し、さらに6.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、有機層を分離した。2N塩酸で2回抽出し、8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、淡黄色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.34g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.67 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.84 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.98 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.30 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.04 (d, J=9.0Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール/エーテルから再沈殿して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

塩酸塩：

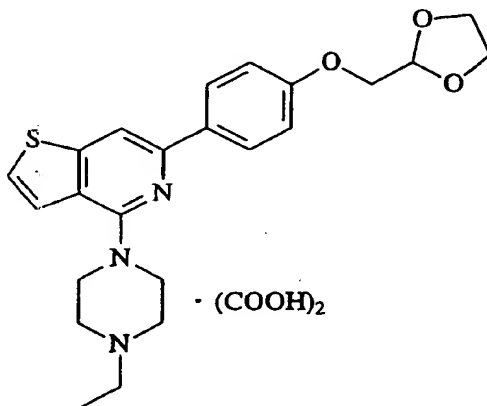
融点： 113-115℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (t, J=7.4Hz, 3H), 3.16-3.24 (m, 4H), 3.53

(br-t, 2H), 3.65 (br-d, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.43 (br-d, 2H), 7.05 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 10.64 (br-s, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  354 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 460 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシフェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例 259 と同様にして、2-ブロモ-3-チオフェンカルボキシアルデヒド (5.19g) および 1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシ-4-エチニルベンゼン (5.89g) から、黄色粘稠油状の 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシフェニル]チエノ[3,2-c]ピリジンの遊離体 (1.60g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.52 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.69 (br-t, 4H), 3.70 (br-t, 4H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.04-4.12 (m, 2H), 4.10 (d,  $J=4.0$  Hz, 2H), 5.33 (t,  $J=4.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J=0.8, 5.6$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J=0.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、メタノール／エーテルから再結晶して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

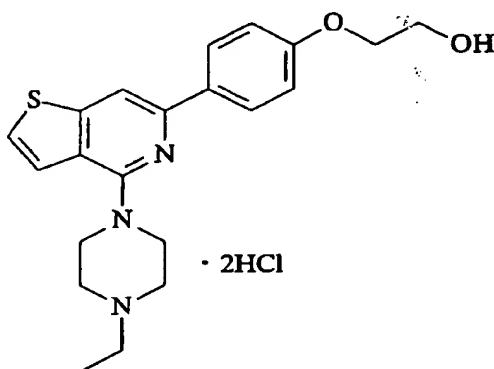
シュウ酸塩：

融点：188-189℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.08 (br-q, 2H), 3.28 (br-s, 4H), 3.76 (br-s, 4H), 3.86-3.92 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.07 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 2H), 5.23 ( $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 8.16 (s, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  416 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 461 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例280の方法で得た4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン (0.52g) を、実施例417と同様にして、淡黄色プリズム状の標題化合物の遊離体 (0.20g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.09 (br-s, 1H), 2.53 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.70 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 4.00 (br-t, 2H), 4.15 (t,  $J=4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.00 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J=0.8, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

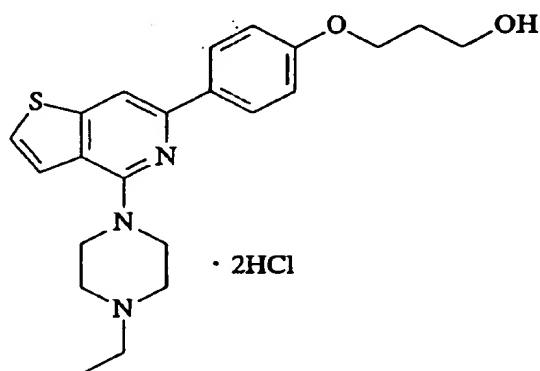
塩酸塩：

融点： 128-129℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.18-3.28 (m, 4H), 3.50 (br-t, 2H), 3.60 (br-d, 2H), 3.75 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.05 (t, J=5.1Hz, 2H), 4.22 (br-d, 2H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.79 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.76 (br-s, 1H).

MS (ESI) m/z 384 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4.6.2 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例280の方法で得た4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン(0.40g)を、実施例417と同様にして、淡黄色粘稠油状の4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-(3-テトラヒドロピラン-2-イル)オキシプロポキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン(0.47g)を得た。

得られた4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-(3-テトラヒドロピラン-2-イル)オキシプロポキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン(0.47g)にメタノール(5ml)と2N塩酸(2ml)を加えて室温で攪拌した。溶媒を減圧溜去し、8N水酸化ナトリウム水溶液でpH=10として酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール系)で精製して、淡黄色粘稠油状の標題化合物の遊離体(0.18g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.04 (tt, J=6.0, 6.0Hz, 2H), 2.48-2.53 (br-s, 1H), 2.51 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.68 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.69 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.85 (t, J=6.0Hz, 2H), 4.15 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.29 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.6, 5.6Hz, 1H), 7.69 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.0Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

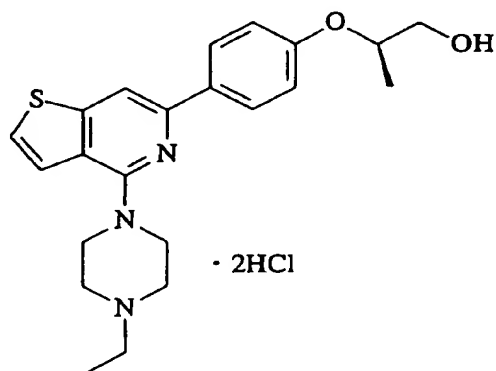
塩酸塩：

融点：102-104℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.89 (tt, J=6.2, 6.2Hz, 2H), 3.17-3.28 (m, 4H), 3.50 (br-t, 2H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.58 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.21 (br-d, 2H), 7.03 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.61 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 10.77 (br-s, 1H).

MS (ESI) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 463 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシ-1-(R)-メチルエトキシ)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



実施例280の方法で得た4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-c]ピリジン(0.31g)を、実施例464と同様にして、淡黄色ブリズム状の標題化合物の遊離体(0.16g)を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.17 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.32 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 2.53 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.71 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.70 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.75 (dd,  $J=6.4, 11.6\text{Hz}$ , 1H), 3.80 (dd,  $J=3.6, 11.6\text{Hz}$ , 1H), 4.54-4.61 (m, 1H), 7.01 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dd,  $J=0.8, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

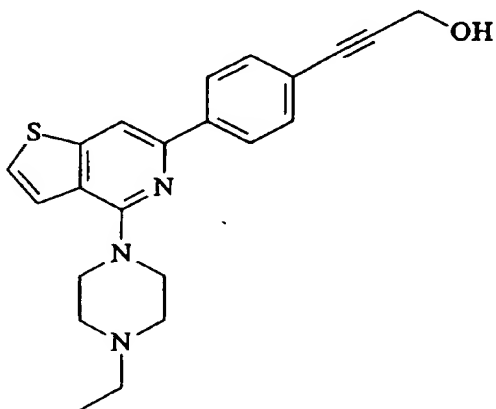
塩酸塩：

融点：124-125℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.24 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 1.30 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 3.18-3.37 (m, 4H), 3.44-3.51 (m, 3H), 3.56-3.61 (m, 3H), 4.22 (br-d, 2H), 4.48-4.54 (m, 1H), 7.04 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 8.17 (s, 1H), 10.56 (br-s, 1H).

MS (FAB)  $m/z$  398 ( $M+H$ ) $^+$ .

実施例 4 6 4 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジンの合成



実施例 281-3と同様にして、6-(4-ブロモフェニル)-4-(4-エチルピペラジン-1-

イル)チエノ[3,2-c]ピリジン(1.27g)とプロパルギルアルコール(0.92ml)を反応させ、クロロホルム/n-ヘキサンから再結晶して、淡黄色針状晶の標題化合物(0.41g)を得た。

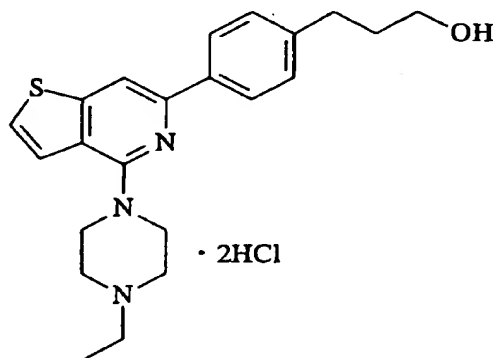
遊離体：

融点：149.5-150.5℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)； δ(ppm) 1.17(t, J=7.2Hz, 3H), 2.53(q, J=7.2Hz, 2H), 2.70(t, J=5.0Hz, 4H), 3.71(t, J=5.0Hz, 4H), 4.53(s, 2H), 7.37(d, J=5.6Hz, 1H), 7.42(dd, J=0.8, 5.6Hz, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80(d, J=0.8Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 2H).

MS(ESI) m/z 378(M+H)<sup>+</sup>.

実施例465 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



前実施例で得た4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン(0.30g)を、実施例29と同様に還元して、標題化合物の遊離体(0.10g)を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)； δ(ppm) 1.16(t, J=7.4Hz, 3H), 1.89-1.96(m, 2H), 2.52(q, J=7.4Hz, 2H), 2.69(t, J=4.8Hz, 4H), 2.76(t, J=7.6Hz, 2H), 3.68-3.71(m, 6H), 7.28(d, J=8.6Hz, 2H), 7.33(d, J=5.6Hz, 1H), 7.40(dd, J=0.8, 5.6Hz, 1H), 7.76(d, J=0.8Hz, 1H), 8.02(d, J=8.6Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、無色粉末状の標題化合物を得た。

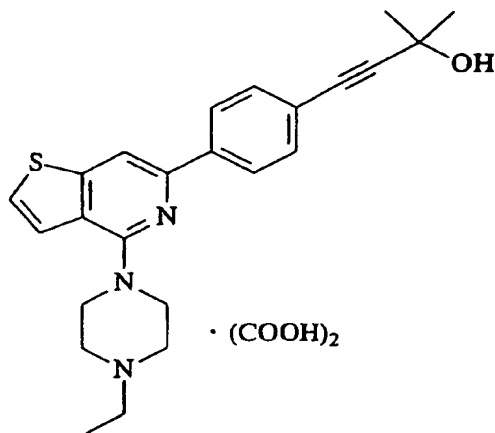
塩酸塩：

融点：125.5-126.5℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 2H), 2.67 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.18-3.29 (m, 4H), 3.44 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.48 (br-t, 2H), 3.61 (br-d, 2H), 4.23 (br-d, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.82 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.51 (br-s, 1H).

MS (ESI) m/z 382 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 4.6.6 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニル)フェニル]チエノ[3,2-c]ピリジン・シユウ酸塩の合成



実施例 281-3と同様にして、6-(4-ブロモフェニル)-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン (0.50g) と 2-メチル-3-ブチン-2-オール (0.16ml) を反応させて、淡褐色非晶質の標題化合物の遊離体 (0.28g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.65 (s, 6H), 2.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.70 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.71 (t, J=5.0Hz, 4H), 7.37 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.41 (dd, J=0.8, 5.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.80 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.2Hz, 2H).



得られた遊離体を常法によりシュウ塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、無色粉末状の標題化合物を得た。

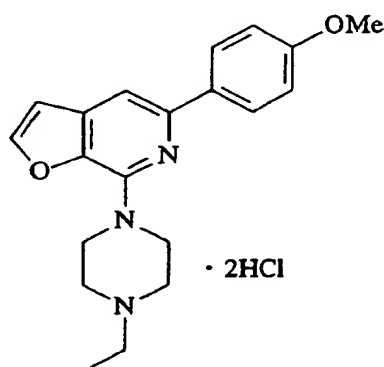
シュウ酸塩：

融点：124.5-125.5℃

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.49 (s, 6H), 3.08 (br-q, 2H), 3.29 (br-t, 4H), 3.78 (br-t, 4H), 7.49 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.64 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 8.29 (s, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  406 (M+H) $^+$ .

実施例 4 6 7 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)フロ[2,3-c]ピリジン・2塩酸塩の合成



5-ブromo-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)フロ[2,3-c]ピリジン (0.34g)、4-メトキシフェニルホウ酸 (0.25g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.06g)、トルエン (30ml) および 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (20ml) の混合物を窒素雰囲気下、1時間100℃で激しく攪拌した。ここで4-メトキシフェニルホウ酸 (0.17g) を追加し、さらに一晩攪拌した。不溶物を濾去し、有機層を分離した。2N塩酸で2回抽出し、8N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH=10とし、酢酸エチルで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧溜去した。残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘキサン系) で精製して、淡黄色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.31g) を得た。

遊離体：

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ (ppm) 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.65 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (t, J=5.0Hz, 4H), 6.73 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.0Hz, 2H).

得られた遊離体を常法により塩酸塩とし、エタノール／エーテルから再沈澱して、黄色粉末状の標題化合物を得た。

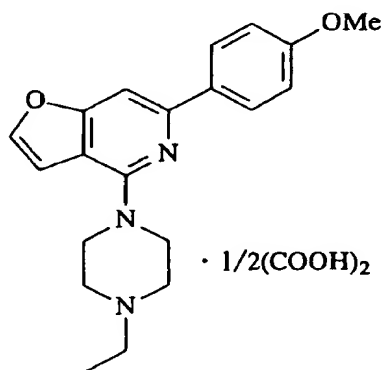
塩酸塩：

融点； 127-128℃

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ (ppm) 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 3.10-3.20 (m, 4H), 3.55 (br-t, 2H), 3.62 (br-d, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.75 (br-d, 2H), 7.01 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.14 (d, J=1.8Hz, 1H), 10.84 (br-s, 1H).

MS (ESI) m/z 338 (M+H)<sup>+</sup>.

実施例 468 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)フロ[3,2-c]ピリジン・シュウ酸塩の合成



実施例 259と同様にして、2-ブロモ-3-フランカルボキシアルデヒド (5.79g) および4-エチルアニソール (8.74g) から、褐色粘稠油状の標題化合物の遊離体 (0.29g) を得た。

遊離体：

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.16 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.50 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.86 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.86 (s, 3H), 6.81 (dd,  $J=0.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 2H).

得られた遊離体を常法によりシュウ酸塩とし、メタノール／エーテルから再沈澱して、淡黄色粉末状の標題化合物を得た。

1/2シュウ酸塩：

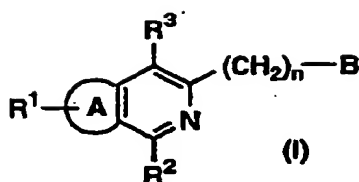
融点； 170-172℃ (分解)

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.21 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H), 2.96 (br-q, 2H), 3.13 (br-s, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.92 (br-s, 4H), 7.02 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H).

MS (FAB)  $m/z$  338 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## 請求の範囲

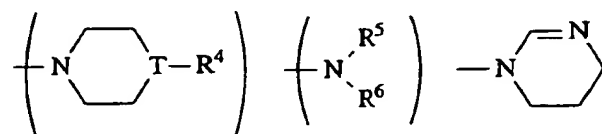
1. 下記一般式で表される縮合ピリジン誘導体 (I)、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物。



〔式中、環 A はベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環またはフラン環を意味する。〕

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

R<sup>2</sup>は、4-モルホリニル基、1-イミダゾリル基、1-低級アルキルホモピペラジン-4-イル基または下記一般式で表される基から選ばれたいずれかの基を意味する。



〔式中、Tは窒素原子またはメチン基を意味する。〕

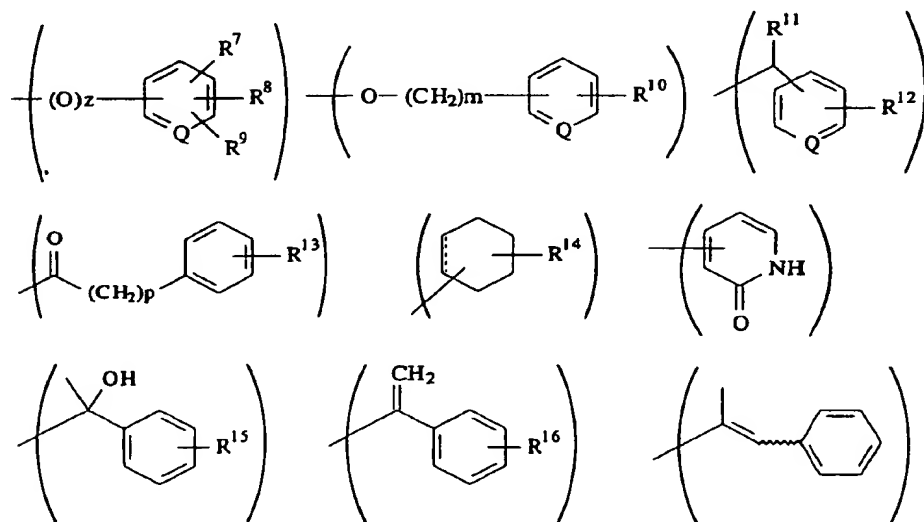
R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

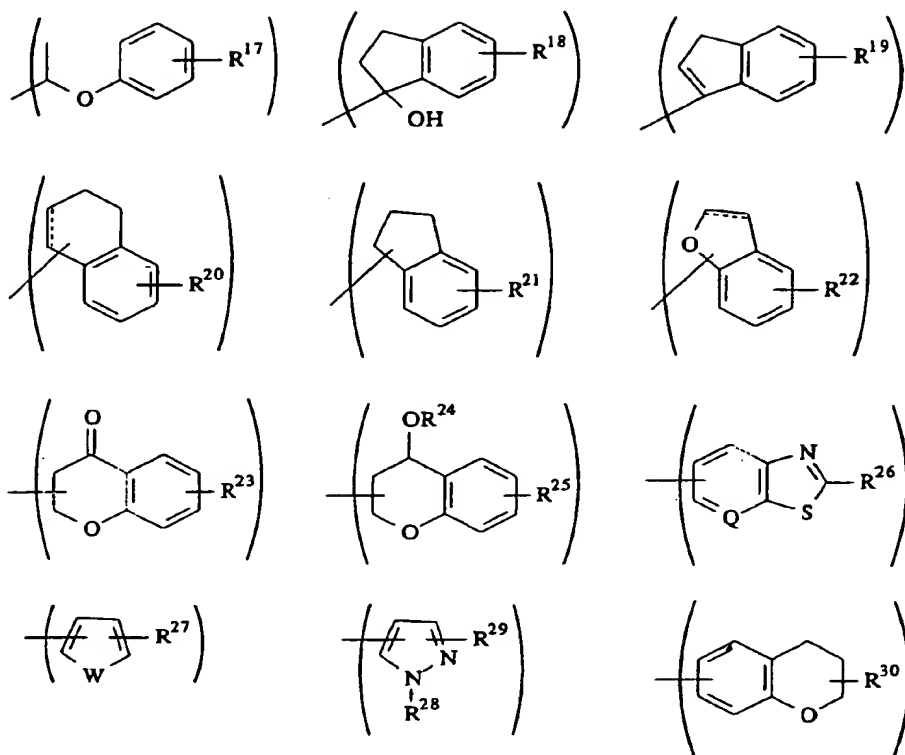
R<sup>4</sup>は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、1-ピペリジル基、アルケニル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アシル基、芳香族アシル基、低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基を意味する。

$R^6, R^6$ は、同一または相異なって水素原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル基を意味する。）

$n$ は、0または1～6の整数を意味する。

$B$ は、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、アリール(ヒドロキシ)アルキル基、芳香族アシルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、低級アルコキシアリールスルホニルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシスチリル基、低級アルコシアリールオキシ基、4-フェニルピペリジン-1-イル基、4-ピリジルピペリジン-1-イル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいアリールアルキニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキニル基、芳香族アシルアルキニル基、窒素原子が置換されていてもよいアミノ低級アルキル基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよいアラルキルアミノ基または下記一般式で表される基から選ばれたいずれかの基を意味する。





(式中、 $z$  は0または1を意味する。

Qは窒素原子またはメチン基を意味する。

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>は、同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級チオアルコキシ基、ヒドロキシ低級チオアルコキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリール(ヒドロキシ)アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ジヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化(ヒドロキシ)低級アルキル基、ヒドロキシアルケニル基、ヒドロキシアルキニル基、ヒドロキシ低級シクロアルケニル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルキル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ジヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒ

ドロキシ低級アルキルアルコキシ基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシアラルキル基、シアノ基、シアノ低級アルキル基、アミド基、N-低級アルキルアミド基、N-低級シクロアルキルアミド基、N,N-ジ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルアミド基、N-アリールアミド基、サイクリックアミノカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、サイクリックアミノスルホニル基、N-低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級シクロアルキルアミノスルホニル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級アルコキシアルキルアミノスルホニル基、N-ハロゲン化低級アルキルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノアルキル基、N-低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、低級アシル基、低級アシルアルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)メチル基、テトラヒドロピラニル基、ヒドロキシテトラヒドロピラニル基、ヒドロキシ低級アルキルテトラヒドロピラニル基、低級アシルアミノアルキル基、(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、ジ(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシ低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアルキル基、N-低級アルキルアミドアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ヘテロアリールスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、4-オキシチオモルホリニルスルホニル基、4-ジオキシチオモルホリニルスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、ヒドロキシ低級シクロアルキル基、ヒドロキシ低級シクロアルキルオキシ基、ヒドロキシシクロアルケニル基、ハロゲン化ヒドロキシ低級アルキル基、4-ヒドロキシピペリジル基、4-低級アルコキシピペリジル基、 $\omega,\omega$ -低級アルキレンジオキシアルキル

基、 $\omega, \omega$ -低級アルケレンジオキシアルコキシ基、低級シクロアルキルヒドロキシメチル基、アリールオキシ基、アリールアミノスルホニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、ヒドロキシ低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ビリジル低級アルコキシ基、低級アルキルビリジルアルコキシ基、低級アルコキシヒドロキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、シアノ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級シクロアルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ低級アルコキシ基、N-低級アルキルアミノアルコキシ基、N,N-ジ低級アルキルアミノアルコキシ基、低級アシルアルコキシ基、低級アシルアミノアルコキシ基、(1,3-ジオキサニル)低級アルキル基、(1,3-ジオキサニル)低級アルコキシ基、アミド低級アルコキシ基、4-(ヒドロキシアルキル)テトラヒドロピラン-4-イル基、2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、2-ヒドロキシ-2-アルキル-2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、インダノニル基、ヒドロキシインダニル基、イミダゾリル低級アルコキシ基、スクシイミド基または2-オキサゾリドン-3-イル基を意味する。

さらに $R^7$ は水素原子であり $R^8$ と $R^9$ でシクロペンタノン環、ヒドロキシシクロペンタン環、ヒドロキシアルキルシクロペンタン環、シクロヘキサノン環、ヒドロキシシクロヘキサン環、ヒドロキシアルキルシクロヘキサン環、2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロペンタノン環、1,2-エチレンジオキシ環またはメチレンジオキシ環を形成してもよい。

$m$ または $p$ は、それぞれ0または1~6の整数を意味する。

$R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{25}, R^{27}, R^{29}$ は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、



ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基またはテトラヒドロピラニル基を意味する。

$R^{1'}$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

$R^{2'}$ は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

$R^{3'}$ は、水素原子またはヒドロキシ低級アルキル基を意味する。

$R^{4'}$ は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

$R^{5'}$ は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルコキシ基を意味する。

Wは、硫黄原子または酸素原子を意味する。

各式中、下記一般式で表される結合

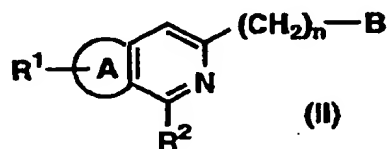
-----

は、単結合または二重結合を、下記一般式で表される結合

~~~~~

は、トランス結合またはシス結合を意味する。)]

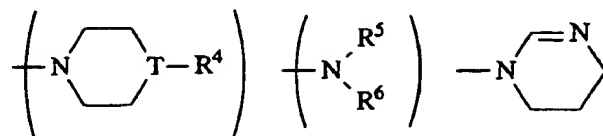
2. 下記一般式で表される縮合ピリジン誘導体(II)、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物。



[式中、環Aはベンゼン環、ピリジン環、チオフェン環またはフラン環を意味する。

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

R<sup>2</sup>は、4-モルホリニル基、1-イミダゾリル基、1-低級アルキルホモピペラジン-4-イル基または下記一般式で表される基から選ばれたいずれかの基を意味する。



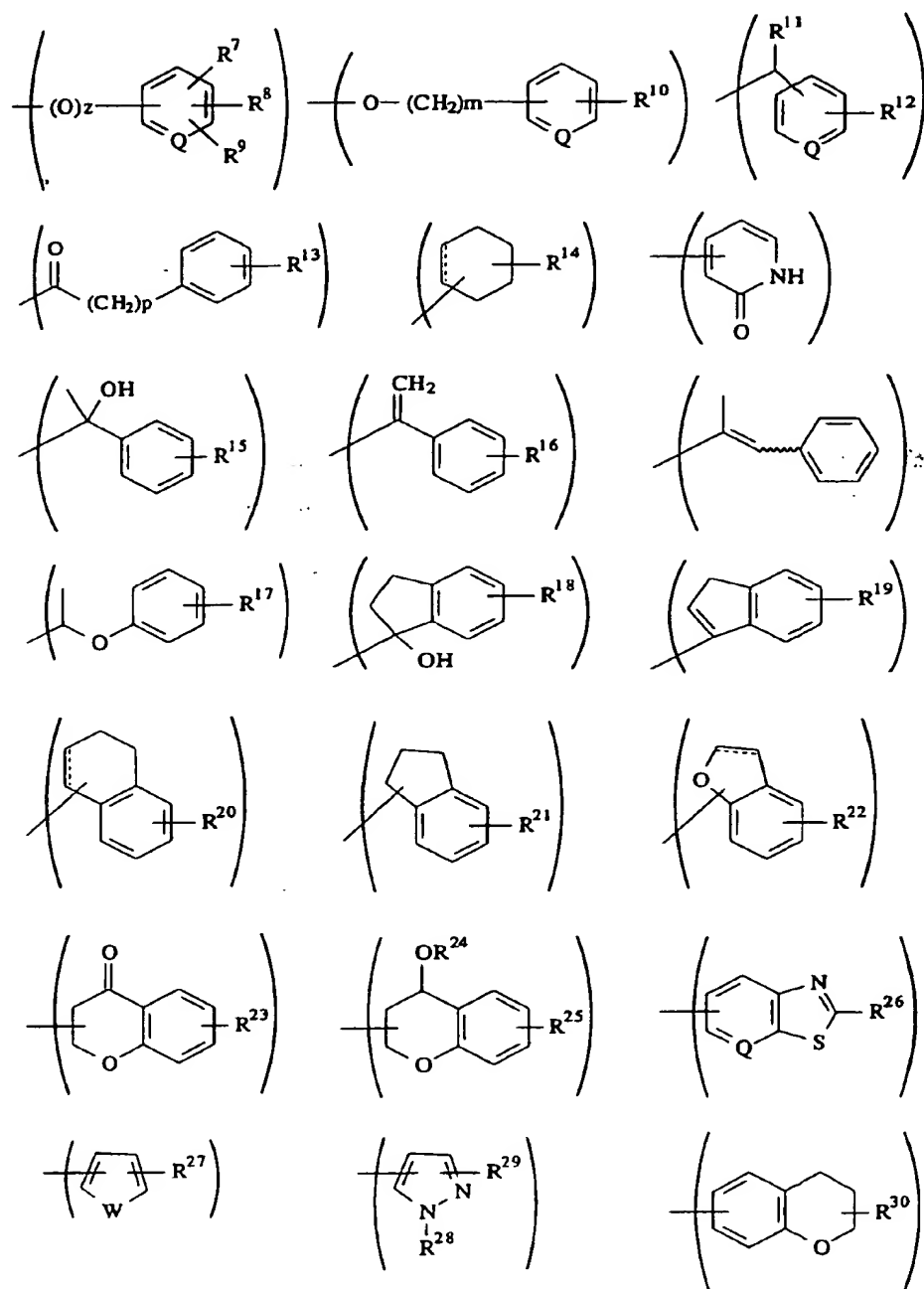
(式中、Tは窒素原子またはメチン基を意味する。)

R<sup>4</sup>は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、1-ピペリジル基、アルケニル基、シアノ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アシル基、芳香族アシル基、低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基を意味する。

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>は、同一または相異なって水素原子、低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノアルキル基、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル基を意味する。)

nは、0または1~6の整数を意味する。

Bは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、アリール(ヒドロキシ)アルキル基、芳香族アシルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、低級アルコキシアリールスルホニルアミノ基、ヒドロキシ低級アルコキシステリル基、低級アルコキシアリールオキシ基、4-フェニルピペリジン-1-イル基、4-ピリジルピペリジン-1-イル基、置換されていてもよいアリールアルケニル基、置換されていてもよいアリールアルキニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルケニル基、置換されていてもよいヘテロアリールアルキニル基、芳香族アシルアルキニル基、窒素原子が置換されていてもよいアミノ低級アルキル基、置換されていてもよいアリールアミノ基、置換されていてもよいアラルキルアミノ基または下記一般式で表される基から選ばれたいずれかの基を意味する。



(式中、 $z$  は0または1を意味する。

$Q$ は窒素原子またはメチン基を意味する。

$R^1, R^2, R^3$ は、同一または相異なつて水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級チオアルコキシ基、ヒドロキシ低級チオアルコキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、ヘテロアリール(ヒドロキシ)アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ジヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン化(ヒドロキシ)低級アルキル基、ヒドロキシアルケニル基、ヒドロキシアルキニル基、ヒドロキシ低級シクロアルケニル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルキル基、低級アルコキシ(ヒドロキシ)アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級アルキルスルホニルアルコキシ基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ジヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキルアルコキシ基、ヒドロキシイミノ低級アルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)アルキル基、アラルキル基、ヒドロキシアラルキル基、シアノ基、シアノ低級アルキル基、アミド基、N-低級アルキルアミド基、N-低級シクロアルキルアミド基、N,N-ジ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミド基、N-ヒドロキシ低級アルキル-N-低級アルキルアミド基、N-アリールアミド基、サイクリックアミノカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N,N-ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノスルホニル基、サイクリックアミノスルホニル基、N-低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級シクロアルキルアミノスルホニル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニル基、N-ヒドロキシ低級アルキルアミノスルホニル基、N-低級アルコキシアルキルアミノスルホニル基、N-ハロゲン化低級アルキルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノアルキル基、N-低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、N,N-ジ低級アルキルアミノスルホニルアルキル基、低級アシル基、低級アシルアルキル基、低級シクロアルキル(ヒドロキシ)メチル基、テトラヒドロピラニル基、ヒドロキシテトラヒドロピラニル基、ヒドロキシ低級アルキルテトラヒドロピラニル基、低級アシルアミノアルキル基、(チアゾール-2-イル)

ヒドロキシメチル基、ジ(チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル基、低級アルキル  
スルホニル基、低級アルコキシアルキルスルホニル基、ヒドロキシ低級アルキル  
スルホニル基、低級アルキルスルホニルアルキル基、N-低級アルキルアミドアル  
キル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール低級ア  
ルキル基、ヘテロアリール低級アルコキシ基、ヘテロアリールスルホニル基、4-  
モルホリニルスルホニル基、4-オキシチオモルホリニルスルホニル基、4-ジオキ  
シチオモルホリニルスルホニル基、4-モルホリニルスルホニル基、ヒドロキシ低  
級シクロアルキル基、ヒドロキシ低級シクロアルキルオキシ基、ヒドロキシシク  
ロアルケニル基、ハロゲン化ヒドロキシ低級アルキル基、4-ヒドロキシピペリジ  
ル基、4-低級アルコキシピペリジル基、 $\omega$ ,  $\omega$ -低級アルキレンジオキシアルキル  
基、 $\omega$ ,  $\omega$ -低級アルキレンジオキシアルコキシ基、低級シクロアルキルヒドロキ  
シメチル基、アリールオキシ基、アリールアミノスルホニル基、アミノ基、低級  
アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ低級アルキルアミノ基、  
低級アシルアミノ基、ヒドロキシ低級アシルアミノ基、低級アルキルスルホニル  
アミノ基、ピリジル低級アルコキシ基、低級アルキルピリジルアルコキシ基、低  
級アルコキシヒドロキシアルコキシ基、低級チオアルコキシアルコキシ基、低級  
アルキルスルホニルアルコキシ基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級  
アルキルカルバモイル基、N-ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル基、N-ヒドロ  
キシ低級アルキル-N-低級アルキルカルバモイル基、ハロゲン化低級アルコキシ基、  
シアノ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級シクロアルコキシ基、トリフルオロメ  
チル基、トリフルオロメトキシ基、アミノ低級アルコキシ基、N-低級アルキルア  
ミノアルコキシ基、N, N-ジ低級アルキルアミノアルコキシ基、低級アシルアルコ  
キシ基、低級アシルアミノアルコキシ基、(1, 3-ジオキソラニル)低級アルキル基、  
(1, 3-ジオキソラニル)低級アルコキシ基、アミド低級アルコキシ基、4-(ヒドロキ  
シアルキル)テトラヒドロピラン-4-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、2-  
ヒドロキシ-2-アルキル-2, 3-ジヒドロベンゾフラニル基、インダノニル基、ヒド

ロキシインダニル基、イミダゾリル低級アルコキシ基、スクシイミド基または2-オキサゾリドン-3-イル基を意味する。

さらにR<sup>7</sup>は水素原子でありR<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>でシクロペンタノン環、ヒドロキシシクロペンタン環、ヒドロキシアルキルシクロペンタン環、シクロヘキサノン環、ヒドロキシシクロヘキサン環、ヒドロキシアルキルシクロヘキサン環、2-ヒドロキシメチル-2-メチルシクロペンタノン環、1,2-エチレンジオキシ環またはメチレンジオキシ環を形成してもよい。

mまたはpは、それぞれ0または1~6の整数を意味する。

R<sup>10</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>は、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基またはテトラヒドロピラニル基を意味する。

R<sup>11</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を意味する。

R<sup>24</sup>は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

R<sup>26</sup>は、水素原子またはヒドロキシ低級アルキル基を意味する。

R<sup>28</sup>は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

R<sup>30</sup>は、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基またはヒドロキシ低級アルコキシ基を意味する。

Wは、硫黄原子または酸素原子を意味する。

各式中、下記一般式で表される結合

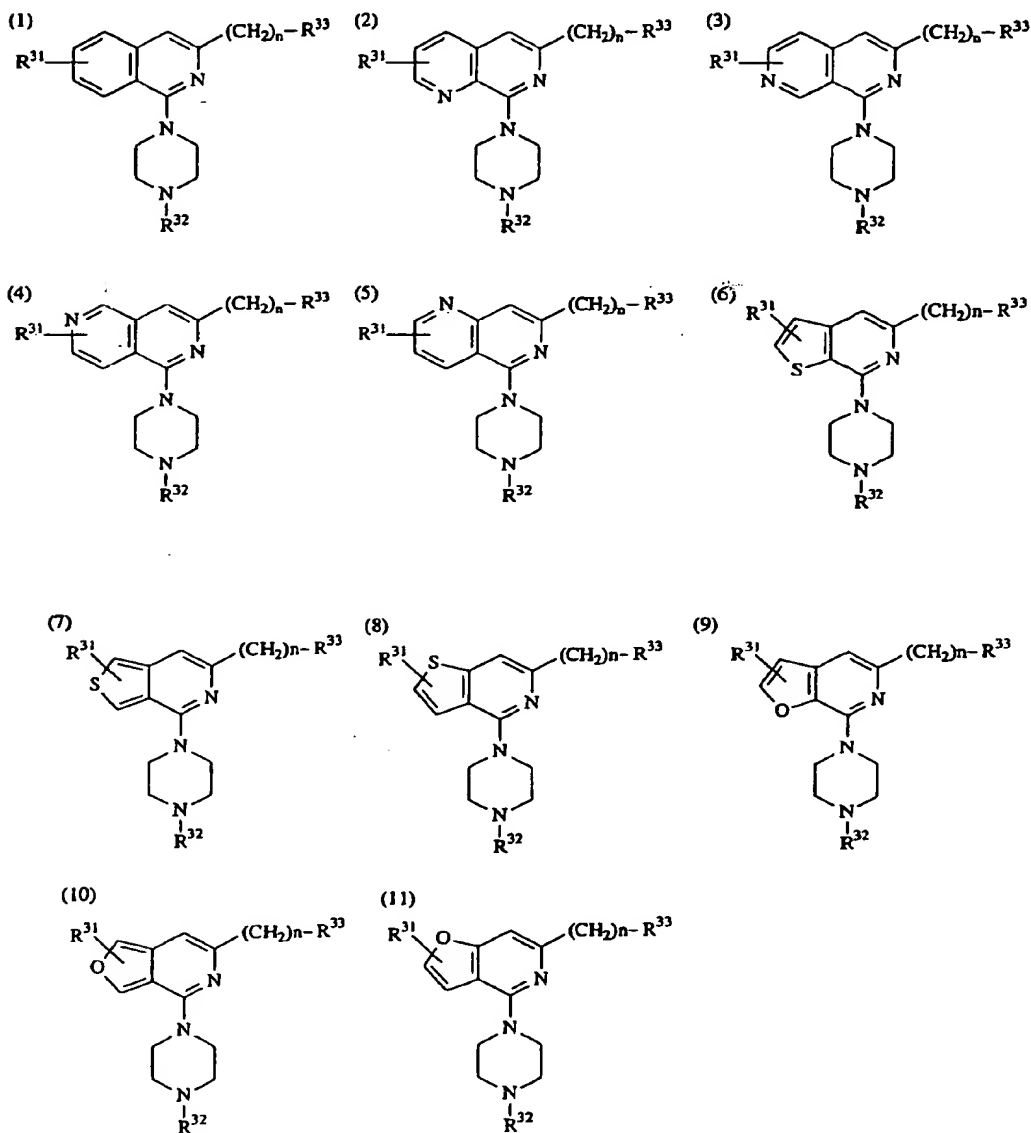


は、単結合または二重結合を、下記一般式で表される結合



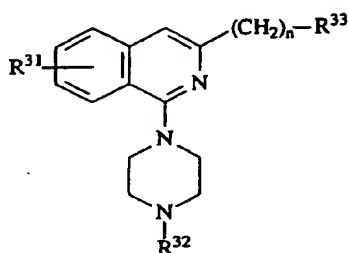
は、トランス結合またはシス結合を意味する。 ) ]

3. 縮合ピリジン誘導体が、下記一般式で表される化合物群から選ばれた1種、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物である請求項1または2記載の縮合ピリジン誘導体。



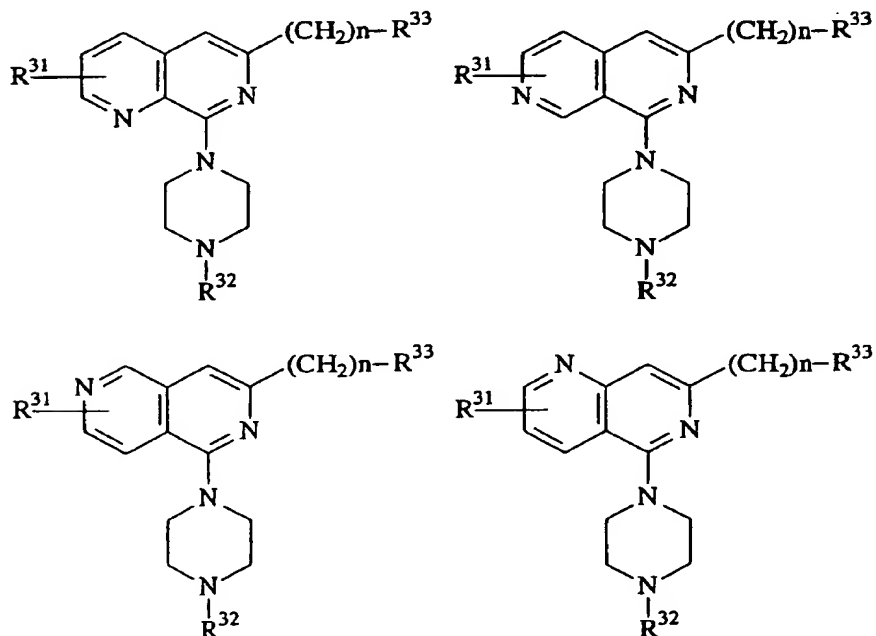
(式中、 $R^{31}$ は前記 $R^1$ と、 $R^{32}$ は前記 $R^2$ と、 $R^{33}$ は前記 $B$ と、それぞれ同様の意味を有する。)

4. 縮合ピリジン誘導体が、下記一般式で表される化合物、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物である請求項 1 ないし 3 記載の縮合ピリジン誘導体。



(式中、 $R^{31}$ は前記 $R^1$ と、 $R^{32}$ は前記 $R^2$ と、 $R^{33}$ は前記 $B$ と、それぞれ同様の意味を有する。)

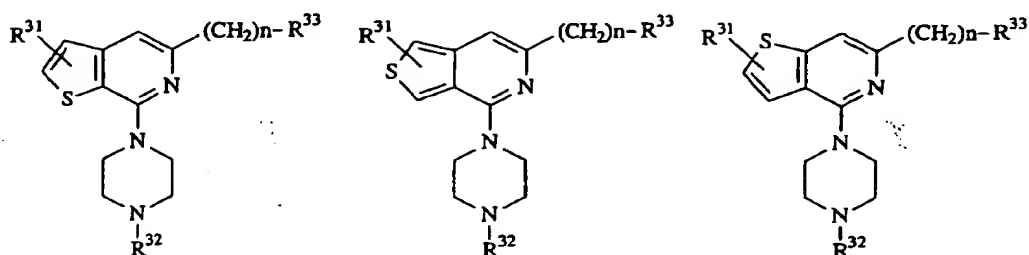
5. 縮合ピリジン誘導体が、下記一般式で表される化合物群から選ばれた 1 種、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物である請求項 1 ないし 3 記載の縮合ピリジン誘導体。





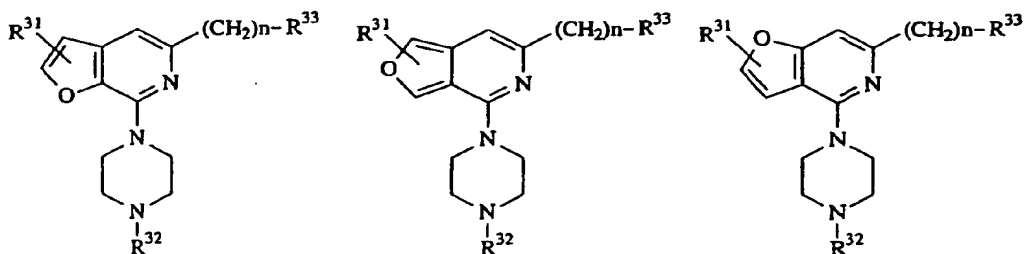
(式中、 $R^{31}$ は前記 $R^1$ と、 $R^{32}$ は前記 $R^2$ と、 $R^{33}$ は前記 $B$ と、それぞれ同様の意味を有する。)

6. 縮合ピリジン誘導体が、下記一般式で表される化合物群から選ばれた1種、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物である請求項1ないし3記載の縮合ピリジン誘導体。



(式中、 $R^{31}$ は前記 $R^1$ と、 $R^{32}$ は前記 $R^2$ と、 $R^{33}$ は前記 $B$ と、それぞれ同様の意味を有する。)

7. 縮合ピリジン誘導体が、下記一般式で表される化合物群から選ばれた1種、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物である請求項1ないし3記載の縮合ピリジン誘導体。



(式中、 $R^{31}$ は前記 $R^1$ と、 $R^{32}$ は前記 $R^2$ と、 $R^{33}$ は前記 $B$ と、それぞれ同様の意味を有する。)

8. 縮合ピリジン誘導体が、下記化合物群から選ばれた1種、その薬理学的に許

容される塩またはいずれかの水和物である請求項 1 ないし 3 記載の縮合ピリジン誘導体。

- (1) 3-(4-ベンジルオキシブチル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (2) 1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン
- (3) 1-(1-メチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (4) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキノリン
- (5) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-フルオロプロピル)フェニル]イソキノリン
- (6) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシフェニル)イソキノリン
- (7) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシフェニル)イソキノリン
- (8) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシフェニル)イソキノリン
- (9) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-メトキシフェニル)イソキノリン
- (10) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン
- (11) 3-(2, 3-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (12) 3-(2, 4-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (13) 3-(2, 5-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (14) 3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (15) 3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (16) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2, 4, 5-トリメトキシフェニル)イソキノリン
- (17) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)イソキノリン
- (18) 3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

- (19) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (20) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (21) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシブチル)フェニル]イソキノリン
- (22) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]イソキノリン
- (23) 3-[4-(4-ヒドロキシブチル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (24) 3-[4-(1,3-ジヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (25) 3-[4-(1,3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (26) 3-[4-(3-ヒドロキシ-1-メトキシブチル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (27) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)フェニル]イソキノリン
- (28) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシメチル-3-フルオロ)フェニル]イソキノリン
- (29) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (30) 3-[3-クロロ-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (31) 3-[3-カルボキシアミド-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(32) 3-[3-シアノ-4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(33) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシフェニル]イソキノリン

(34) 3-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(35) 3-[3-(4-ヒドロキシブチル)-4-メトキシフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(36) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン

(37) 3-[3,4-ジ(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(38) 3-[3,5-ジ(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(39) 3-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(40) 3-[3-メチル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(41) 3-[3-イソプロピル-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(42) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]イソキノリン

(43) 3-[3,4-ジ(2-メトキシエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(44) 3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)メチルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

- (45) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (46) 3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (47) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-アセトニルオキシフェニル)イソキノリン
- (48) 3-[4-(3-アミノプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (49) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (50) 3-[4-(3-アセトアミドプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (51) 3-(4-シアノメトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (52) 3-[4-(2-シアノエトキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (53) 3-[4-(3-シアノプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (54) 3-[4-(3-メチルチオプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (55) 3-[4-(3-メチルスルホプロポキシ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (56) 3-[4-[2-(1-イミダゾニル)エトキシ]フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (57) 3-[4-[3-(4-ビリジル)プロポキシ]フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

- (58) 3-[4-[2-(2-メチルピリジン-5-イル)エトキシ]フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (59) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(N-エチルカルバミル)フェニル]イソキノリン
- (60) (Z)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)イソキノリン
- (61) (E)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ヒドロキシイミノメチルフェニル)イソキノリン
- (62) 3-(4-シアノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (63) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-N-プロピルアミノカルボニルフェニル)イソキノリン
- (64) 3-[4-(4-ヒドロキシ-1-シクロヘキセン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (65) 3-(4-アミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (66) 3-[4-(N,N-ジメチルアミノ)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (67) 3-[4-(2-ヒドロキシエチル)アミノフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (68) 3-(4-アセタミドフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (69) 3-(4-エチルカルボニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (70) 3-(4-プロピルカルボニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (71) 3-(4-エチルスルホニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (72) 3-(4-プロピルスルホニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)

## イソキノリン

(73) 3-(4-ブチルスルホニルアミノフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(74) 3-(4-スルホンアミドフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(75) 3-[(4-モルホリニル)スルホニルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(76) 3-[(4-チオモルホリニル)スルホニルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(77) 3-[(1,1-ジオキシチオモルホリニル)スルホニルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(78) 3-(4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(79) 3-(4-エチルスルホニルアミノエチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(80) 3-(4-エチルアミノスルホニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(81) 3-(4-プロピルアミノスルホニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(82) 3-[4-(N,N-ジエチルアミノ)スルホニルメチルフェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(83) 3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(84) 3-[4-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(85) 3-(4-エチルカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

イル)イソキノリン

(86) 3-(4-プロピルカルボニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(87) 3-(4-エチルアミノカルボニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(88) 3-(4-プロピルアミノカルボニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(89) 3-(4-ブチルアミノカルボニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(90) 3-(4-メチルスルホニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(91) 3-(3-クロロ-4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(92) 3-(3-クロロ-4-プロピルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(93) 3-(4-モルホリニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(94) 3-(4-チオモルホリニルメチルフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(95) 3-[4-(3-オキサゾリジノン)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(96) 3-[4-(4,4-エチレンジオキシピペリジン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(97) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)フェニル]イソキノリン

(98) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)フェ



ニル]イソキノリン

(99) 3-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(100) 3-[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(101) 3-(2-メトキシベンジル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(102) 3-[ $\alpha$ -メチル-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(103) 3-[ $\alpha$ -ヒドロキシ-(2-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(104) 3-[ $\alpha$ -ヒドロキシ-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(105) 3-[ $\alpha$ -メチル- $\alpha$ -ヒドロキシ-(4-メトキシベンジル)]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(106) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェネチル)イソキノリン

(107) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]イソキノリン

(108) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]イソキノリン

(109) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェネチル]イソキノリン

(110) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]プロピル]イソキノリン

(111) 3-(2-メトキシフェニルカルボニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(112) 3-(4-メトキシフェニルカルボニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソ

## キノリン

(113) 3-(4-メトキシインダン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(114) 3-(6-メトキシインダン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(115) 3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)インダン-1-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(116) 3-(8-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(117) 3-(7-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(118) 3-(6-メトキシ-1,2-ジヒドロナフタレン-4-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(119) 3-(5-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(120) 3-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(121) 3-(7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(122) 3-(3-ヒドロキシメチルクロマン-6-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(123) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ピリジル)イソキノリン

(124) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル]イソキノリン

(125) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-5-イル]イソキノリン

- (126) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (127) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル]イソキノリン
- (128) 3-(2-プロピルカルボニルアミノピリジン-5-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (129) 3-[(2-メチルスルホニルピリジン)-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (130) 3-[(2-エチルスルホニルピリジン)-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (131) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ブチルピリジン-5-イル)イソキノリン
- (132) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-フルオロプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン
- (133) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-フルオロプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (134) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン
- (135) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (136) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (137) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (138) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン

- (139) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-メトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (140) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(3-メトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (141) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[5-(3-メトキシプロピル)ピリジン-2-イル]イソキノリン
- (142) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-エトキシプロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (143) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-(2-プロポキシ)プロピル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (144) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-メトキシブチル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (145) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-(2-ヒドロキシ-2-シクロヘキシル)エチニル)ピリジン-4-イル]イソキノリン
- (146) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ブチニル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (147) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (148) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[5-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]イソキノリン
- (149) 3-[2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (150) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(チオモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン
- (151) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(5-オキシチオモルホリン-4-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン

(152) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン

(153) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン

(154) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]イソキノリン

(155) 3-[2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(156) 3-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)ピリジン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(157) 3-[4-[3-(3-ピリジル)プロポキシ]フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(158) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(1-フェニルピペラジン-4-イル)イソキノリン

(159) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-(2-ピリジル)ピペラジン-4-イル]イソキノリン

(160) 3-[4-(4-モルホリニル)フェニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(161) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-4-イル)イソキノリン

(162) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチオフェン-5-イル)イソキノリン

(163) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエチル)チオフェン-5-イル]イソキノリン

(164) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ヒドロキシプロピル)チオフェン-4-イル]イソキノリン

- (165) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(1-ヒドロキシプロピル)チオフェン-5-イル]イソキノリン
- (166) 3-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)チオフェン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (167) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-メチル-5-(2-ヒドロキシアチル)チアゾール-2-イル]イソキノリン
- (168) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルチアゾール-5-イル)イソキノリン
- (169) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシアチル)ピラゾール-3-イル]イソキノリン
- (170) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[(1-ヒドロキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン
- (171) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-ヒドロキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン
- (172) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(3-メトキシプロピル)チアゾール-5-イル]イソキノリン
- (173) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(4-モルホリニル)チアゾール-5-イル]イソキノリン
- (174) 3-(2-プロピルカルボニルアミノピリミジン-5-イル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (175) 3-[2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-4-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (176) 3-[2-(5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-5-イル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (177) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(フェニルエチニル)イソキノリン
- (178) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)エチニルイソキ

ノリン

(179) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2-ビリジル)エチニルイソキノリン

(180) 3-[3-(4-モルホリニル)-1-プロビニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン

(181) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(3-フェニル-1-プロビニル)イソキノリン

(182) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-フェニル-1-ブチニル)イソキノリン

(183) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニルエチニル]イソキノリン

(184) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-ベンゾイルエチニルイソキノリン

(185) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(2,4-ジメトキシフェニルエチニル)イソキノリン

(186) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(3-メトキシプロピル)-5-ビリジル]エチニルイソキノリン

(187) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチニルイソキノリン

(188) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-ビリジル]エチニルイソキノリン

(189) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-フェニルエテニル)イソキノリン

(190) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]イソキノリン

(191) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[シス-2-(4-メトキシフェニル)エテニル]イソキノリン

(192) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(シス-1-メチル-2-フェニルエテニル)イソキノリン

- (193) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-1-メチル-2-フェニルエテニル)イソキノリン
- (194) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-(2-ヒドロキシエトキシフェニル)エテニル)イソキノリン
- (195) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-(2-メトキシフェニル)エテニル)イソキノリン
- (196) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-メチル-2-フェニルエテン-1-イル)イソキノリン
- (197) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-(2-フルオロフェニル)エテニル)イソキノリン
- (198) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[(E)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ステリル]イソキノリン
- (199) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(トランス-2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エテニル)イソキノリン
- (200) 3-[(E)-2-[2-(4-ホルホルニル)ピリジン-5-イル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (201) 3-[(E)-2-(4-メチルスルホニルフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (202) 3-[(E)-2-(2-メチルスルホニルフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (203) 3-[(E)-2-(4-メチルスルホニルメチルフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (204) 3-[(E)-2-[3-(4-ホルホルニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (205) 3-[(E)-2-[4-(4-ホルホルニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン



- (206) 3-[ (E)-2-メチル-2-(4-(4-ホルホルニル)フェニル)エテニル]-1-(4-エチル  
ピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (207) 3-[ (E)-2-メチル-2-[3-(4-ホルホルニル)フェニル]エテニル]-1-(4-エチル  
ピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (208) 3-[ (E)-2-メトキシメチル-2-フェニルエテニル]-1-(4-エチルピペラジン-  
1-イル)イソキノリン
- (209) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(4-ピリジル)エテニル]イ  
ソキノリン
- (210) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[トランス-2-(4-ピリジル)エテニル]イ  
ソキノリン
- (211) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-メトキシ)フェニル-2-プロベニ  
ル]イソキノリン
- (212) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル-  
1-プロベニル]イソキノリン
- (213) 3-[ (E)-2-[2-(4-ホルホルニル)ピリジン-5-イル]エテニル]-1-(4-エチルピ  
ペラジン-1-イル)イソキノリン
- (214) 3-[ (E)-2-[3-(4-ホルホルニル)ピリダジン-6-イル]エテニル]-1-(4-エチル  
ピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (215) 3-[ (E)-2-[4-(4-ホルホルニル)ピリミジン-6-イル]エテニル]-1-(4-エチル  
ピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (216) 3-[ (E)-2-[2-(4-ホルホルニル)ピラジン-6-イル]エテニル]-1-(4-エチルピ  
ペラジン-1-イル)イソキノリン
- (217) 3-[1-(4-メトキシフェニル)エテニル]-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イ  
ソキノリン
- (218) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-N-フェニル-3-イソキノリンカルボキシア  
ミド

(219) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシアニリノメチル)イソキノリン

(220) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシベンジルアミノ)イソキノリン

(221) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-4-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(222) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(223) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-6-フルオロイソキノリン

(224) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(225) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(226) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシ-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソキノリン

(227) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(228) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-7-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(229) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(230) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-7-フルオロイソキノリン

(231) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-3-フェニルイソキノリン

(232) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-7-メトキシ-3-(2-メトキシフェニル)イソ

キノリン

(233) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-(4-メトキシフェニル)イソ

キノリン

(234) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-フルオロ-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン

(235) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(236) 1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(237) 1-(1-プロピルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン

(238) 1-(1-イソプロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(239) 1-(1-シクロプロピルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(240) 1-(1-アリルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(241) 1-[1-(2-フルオロエチル)ピペラジン-4-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(242) 1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(243) 3-(4-エチルスルホニルアミノメチルフェニル)-1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]イソキノリン

(244) 8-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)ピリド[2,3-c]ピリジン

(245) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-1,7-ナフチリジン

(246) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-[(S)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェ

ニル)-1, 7-ナフチリジン

(247) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]-

-1, 7-ナフチリジン

(248) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]-1,

7-ナフチリジン

(249) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)

フェニル]-1, 7-ナフチリジン

(250) 8-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)

フェニル]-1, 7-ナフチリジン

(251) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-2, 6-ナフチリジ

ン

(252) 5-(1-エチルピペラジン-4-イル)-7-(4-メトキシフェニル)-1, 6-ナフチリジ

ン

(253) 5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(254) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(1-ヒドロキシベンチル)フェニル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(255) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(1-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フ

ェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(256) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-1-フルオロプロピル)

フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(257) 5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-クロロフェニル]-7-(4-エチルピペラジン

-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(258) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(259) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-ヒドロキシエトキシフェニル)チエ

ノ [2, 3-c] ピリジン

(260) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(261) 5-[3-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メトキシフェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(262) 5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-シアノフェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(263) 5-[2-(4-モルホリニル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(264) 5-[2-(4-チオモルホリニル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(265) 5-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(266) 5-[4-(5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(267) 5-[2-(2-メトキシエトキシ-2-メチル)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(268) 5-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(269) 5-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-5-イル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(270) 5-[4-(4-ヒドロキシシクロヘキセン-1-イル)フェニル]-7-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(271) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-(4-ペンタノイルフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(272) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-メチルブタノイル)フェニル]チ

エノ [2, 3-c] ピリジン

(273) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(N-シクロヘキシルアミド)フェニル]

チエノ [2, 3-c] ピリジンカルボキシアミド

(274) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(ピロリジニル-1-カルボニル)フェ

ニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(275) 5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペ

ラジン-1-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(276) 5-(4-メトキシフェニル)-7-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(277) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)チエノ [3, 4-c] ピ

リジン

(278) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]

チエノ [3, 4-c] ピリジン

(279) 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]

チエノ [3, 2-c] ピリジン

(280) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ [3, 2-c]

ピリジン

(281) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]チ

エノ [3, 2-c] ピリジン

(282) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシプロピル)フェニル]

チエノ [3, 2-c] ピリジン

(283) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1-ヒドロキシブチル)フェニル]チ

エノ [3, 2-c] ピリジン

(284) 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[3-(2-ヒドロキエトキシ)フェニル]チ

エノ [3, 2-c] ピリジン

(285) 4-(1-エチルピペラジン-4-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル]チ

エノ [3, 2-c] ピリジン

(286) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チ

エノ [3, 2-c] ピリジン

(287) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]

チエノ [3, 2-c] ピリジン

(288) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(289) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(290) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(291) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(292) 6-[4-(4-メチル-4-ヒドロキシベンチルオキシ)フェニル]-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)チエノ [3, 2-c] ピリジン

(293) 4-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(294) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(295) 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル]-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(296) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(297) 6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4-[4-(2-フェニルエチル)ピペラジン-1-イル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(298) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]

フロ [2, 3-c] ピリジン

(299) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]

フロ [2, 3-c] ピリジン

(300) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシブチル)フェニル] フ

ロ [2, 3-c] ピリジン

(301) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]

フロ [2, 3-c] ピリジン

(302) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]フェニル] フロ [2, 3-c] ピリジン

(303) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]フェニル] フロ [2, 3-c] ピリジン

(304) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(S)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル] フロ [2, 3-c] ピリジン

(305) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-[(R)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル] フロ [2, 3-c] ピリジン

(306) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)フェニル] フロ [2, 3-c] ピリジン

(307) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[トランス-2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エテニル] フロ [2, 3-c] ピリジン

(308) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-[トランス-2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エテニル] フロ [2, 3-c] ピリジン

(309) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル] イソキノリン

(310) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-3-(3-フェニル-3-ヒドロキシ-1-プロピニル) イソキノリン

(311) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-8-メチル-3-(4-メトキシフェニル) イソキ



ノリン

(312) 1-(1-エチルピペラジン-4-イル)-4-メチル-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(313) 1-[1-(2-シアノエチル)ピペラジン-4-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(314) 1-[1-(カルバモイルメチル)ピペラジン-4-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(315) 1-(4-エチルスルホニルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(316) 4-ピペラジニル-6-[4-(2-メチル-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエノ[3, 2-c]ピリジン

(317) 7-(1-エチルピペラジン-4-イル)-5-(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル)フロ[2, 3-c]ピリジン

(318) 1-(4-エチルピペリジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(319) 1-[N-[2-(2-ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルアミノ]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(320) 1-(4-モルホリニル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(321) 1-(1-エチル-2-ピロリジニル)メチルアミノ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(322) 3-(4-メトキシフェニル)-1-[2-(2-ピリジル)エチル]アミノイソキノリン

(323) 1-[2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(324) 1-(1-イミダゾリル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(325) 1-[4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(326) 1-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イ

## ソキノリン

(327) 1-(1-エチルホモピペラジン-4-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(328) 3-(4-メトキシフェニル)-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)メチルイソキノリン

(329) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン

(330) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-エトキシフェニル)イソキノリン

(331) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン

(332) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3,4-エチレンジオキシフェニル)イソキノリン

(333) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-メトキシプロピル)フェニル]イソキノリン

(334) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(n-ブチル)フェニル]イソキノリン

(335) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシピリジン-2-イル)イソキノリン

(336) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-ジオキサラン-2-イルメチルオキシ)フェニル]イソキノリン

(337) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2,3-ジヒドロキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン

(338) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-カルバモイルメトキシフェニル)イソキノリン

(339) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-トリフルオロメトキシフェニル)イソキノリン

(340) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキ

シフェニル]イソキノリン

(341) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルチオフェニル)イソキノリン

(342) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メチルスルホニルフェニル)イソキノリン

(343) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン

(344) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)イソキノリン

(345) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)フェニル]イソキノリン

(346) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]フェニル]イソキノリン

(347) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ヒドロキシエチル)スルファモイル]フェニル]イソキノリン

(348) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン

(349) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]イソキノリン

(350) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[(3-メトキシプロピル)スルホニル]フェニル]イソキノリン

(351) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン

(352) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシプロピル)スルホニル]フェニル]イソキノリン

(353) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-プロピルスルファモイル)フェニル]イソキノリン

- (354) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-(2-メトキシエチル)スルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (355) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-フルオロプロピル)スルホニルフェニル]イソキノリン
- (356) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(ピロリジン-1-イル)スルホニルフェニル]イソキノリン
- (357) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (358) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチル-N-プロピルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (359) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N,N-ジエチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (360) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-(1-メチルプロピル)スルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (361) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (362) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N,N-ジメチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (363) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-シクロプロピルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (364) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-エチルカルバモイル)フェニル]イソキノリン
- (365) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチルカルバモイル)フェニル]イソキノリン
- (366) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(エチルスルホニル)フェニル]イソキノリン

- (367) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3-フルオロ-4-メトキシエトキシフェニル)イソキノリン
- (368) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシエトキシフェニル)イソキノリン
- (369) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (370) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3,5-ジフルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (371) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3,5-ジフルオロ-4-(2-フルオロエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (372) 1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-3-[4-(N-エチルスルファモイル)フェニル]イソキノリン
- (373) 1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-3-[4-(プロピルスルホニル)フェニル]イソキノリン
- (374) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(フェニルチオ)イソキノリン
- (375) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-オキソプロピル)フェニル]イソキノリン
- (376) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (377) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]イソキノリン
- (378) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ビリジルチオ)イソキノリン
- (379) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-ブチリルフェニル)イソキノリン
- (380) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1-ヒドロキシイミノブチル)フェニル]イソキノリン
- (381) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-メチル-N-プロピルカルバモイル)

フェニル]イソキノリン

(382) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル]フェニル]イソキノリン

(383) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル)フェニル]イソキノリン

(384) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(N-プロピルカルバモイル)-3-フルオロフェニル]イソキノリン

(385) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン

(386) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]イソキノリン

(387) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]イソキノリン

(388) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)フェニル]イソキノリン

(389) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル]イソキノリン

(390) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-1,1-ジメチルプロピル)フェニル]イソキノリン

(391) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-ジヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)フェニル]イソキノリン

(392) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[4-(2-ヒドロキシエチル)テトラヒドロピラン-4-イル]フェニル]イソキノリン

(393) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシメチルインダン-5-イル)イソキノリン

(394) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[(3,4-ジヒドロキシメチル)フェニル]

イソキノリン

(395) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,4-ジオキサン-2-イル)フェニル]

イソキノリン

(396) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(テトラヒドロフラン-2-イル)フェニル]イソキノリン

(397) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)フェニル]イソキノリン

(398) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)フェニル]イソキノリン

(399) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イル)メチルフェニル]イソキノリン

(400) 4-クロロ-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)イソキノリン

(401) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(cis-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]イソキノリン

(402) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(trans-4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-2-イル)フェニル]イソキノリン

(403) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]イソキノリン

(404) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)フェニル]イソキノリン

(405) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-メトキシピリジン-4-イル)イソキノリン

(406) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ベンジルオキシピリジン-4-イル)イソキノリンおよび1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-クロロピリジン-4-イル)イソキノリン

- (407) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]イソキノリン
- (408) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-カルバモイルフェニル)イソキノリン
- (409) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(シクロヘキシルヒドロキシメチル)フェニル]イソキノリン
- (410) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)フェニル]イソキノリン
- (411) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-[ビス(1,3-チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチル]フェニル]イソキノリン
- (412) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(1,3-チアゾール-2-イル)ヒドロキシメチルフェニル]イソキノリン
- (413) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[(3-ピリジル)ヒドロキシメチル]イソキノリン
- (414) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(1-インダノン-5-イル)イソキノリン
- (415) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(1-ヒドロキシインダン-5-イル)イソキノリン
- (416) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-3-フルオロフェニル]イソキノリン
- (417) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-シアノ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]イソキノリン
- (418) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]イソキノリン
- (419) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-ベンジルイソキノリン
- (420) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)イソキノリン



- (421) 3-ベンズアミド-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (422) 3-ベンゼンスルホンアミド-1-(4-エチルピペラジン-1-イル)イソキノリン
- (423) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシベンゼンスルホンアミド)イソキノリン
- (424) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェノキシメチル)イソキノリン
- (425) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)-2-メトキシフェニル]イソキノリン
- (426) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-[4-(2-ヒドロキシシクロヘキシルオキシ)フェニル]イソキノリン
- (427) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-(4-メトキシフェニル)キナゾリン
- (428) 1-(4-エチルピペラジン-1-イル)-3-(4-メトキシフェニル)-7-アザイソキノリン
- (429) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-5-イル]チエノ[2,3-c]ピリジン
- (430) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)スチリル]チエノ[2,3-c]ピリジン
- (431) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)スチリル]チエノ[2,3-c]ピリジン
- (432) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン
- (433) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロピル)-3-メトキシフェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン
- (434) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]チエノ[2,3-c]ピリジン
- (435) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(436) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシプロピル) フェニル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(437) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[3-クロロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(438) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(1-メチル-2-ヒドロキシエトキシ) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(439) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(440) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシブチル) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(441) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(442) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(443) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(3-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルプロピル) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(444) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(2-ヒドロキシプロピルチオ) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(445) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メタンスルホニルフェニル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(446) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(1-ヒドロキシブチル) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(447) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-メチルカルバモイル) フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(448) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-エチルカルバモイル) フェニル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(449) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-プロピルカルバモイル)フェニル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(450) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-エタンスルホニルフェニル)チエノ

[2, 3-c] ピリジン

(451) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-プロパンスルホニルフェニル)チエノ

[2, 3-c] ピリジン

(452) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-ブチルカルバモイル)フェニル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(453) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(N-シクロペンチルカルバモイル)フェニル]

チエノ [2, 3-c] ピリジン

(454) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(cis-4-ヒドロキシテトラヒドロピ

ラン-2-イル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(455) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(trans-4-ヒドロキシテトラヒドロ

ピラン-2-イル)フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(456) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(2, 3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-2

-メチルベンゾフラン-5-イル)チエノ [2, 3-c] ピリジン

(457) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(シクロヘキシルヒドロキシメチル)

フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(458) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-[4-(シクロペンチルヒドロキシメチル)

フェニル]チエノ [2, 3-c] ピリジン

(459) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)チエノ [2, 3-c] ピ

リジン

(460) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)メトキ

シフェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(461) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]

チエノ [3, 2-c] ピリジン

(462) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]

チエノ [3, 2-c] ピリジン

(463) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)

フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(464) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)フェ

ニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(465) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル]

チエノ [3, 2-c] ピリジン

(466) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-[4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブチニ

ル)フェニル]チエノ [3, 2-c] ピリジン

(467) 7-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-(4-メトキシフェニル)フロ [2, 3-c] ピリ

ジン

(468) 4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)フロ [3, 2-c] ピリ

ジン

9. 薬理学上有効な量の請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載した縮合ピリジン誘導体、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物および薬理学上許容される担体を含む医薬組成物。

10. 請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載した縮合ピリジン誘導体、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物を有効成分とするセロトニン拮抗作用が有効な疾患の治療・改善・予防剤。

11. 請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載した縮合ピリジン誘導体、その薬理学的に許容される塩またはいずれかの水和物を有効成分とする痙性麻痺治療・改善

・ 予 防 剤。

12. 請求項1ないし8のいずれかに記載した縮合ピリジン誘導体、その薬理的に許容される塩またはいずれかの水和物を有効成分とする筋弛緩剤。

13. 薬理学上有効な量の請求項1ないし8のいずれかに記載した縮合ピリジン誘導体、その薬理的に許容される塩またはいずれかの水和物を患者に投与して、セロトニン拮抗作用が有効な疾患または痙攣性麻痺を治療するあるいは筋緊張状態を改善する方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04465

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl <sup>6</sup> C07D217/14, 217/16, 217/18, 401/04, 401/10, 401/14, 405/10, 405/14, 409/04, 409/14, 413/10, 413/14, 417/04, 417/10, 417/14,<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl <sup>6</sup> C07D217/14, 217/16, 217/18, 401/04, 401/10, 401/14, 405/10, 405/14, 409/04, 409/14, 413/10, 413/14, 417/04, 417/10, 417/14,<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>REGISTRY (STN), CA (STN), WPI/L (QUESTEL)                   |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages              | Relevant to claim No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | JP, 56-92871, A (Pfizer Inc.),<br>27 July, 1981 (27. 07. 81)<br>& EP, 31258, A & US, 4327042, A | 1-12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | US, 4942163, A (E.I. Du Pont de Nemours & Co.),<br>17 July, 1990 (17. 07. 90) (Family: none)    | 1-12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |                                                                                                 | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search<br>20 November, 1998 (20. 11. 98)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                 | Date of mailing of the international search report<br>1 December, 1998 (01. 12. 98)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                 | Authorized officer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Facsimile No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                 | Telephone No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04465

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04465

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

495/04, A61K31/47, 31/495, 31/535, 31/54

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

495/04, A61K31/47, 31/495, 31/535, 31/54



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/04465

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D217/14, 217/16, 217/18, 401/04, 401/10, 401/14, 405/10, 405/14, 409/04, 409/14, 413/10, 413/14, 417/04, 417/10, 417/14, 495/04, A61K31/47, 31/495, 31/535, 31/54

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D217/14, 217/16, 217/18, 401/04, 401/10, 401/14, 405/10, 405/14, 409/04, 409/14, 413/10, 413/14, 417/04, 417/10, 417/14, 495/04, A61K31/47, 31/495, 31/535, 31/54

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CA (STN), WPI/L (QUESTEL)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                           | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A               | J P, 56-92871, A (ファイザー・インコーポレーテッド)、27. 7月. 1981 (27. 07. 81) & EP, 31258, A&US, 4327042, A | 1-12             |
| A               | US, 4942163, A (イー・アイ・デュボン・デ・ニモアス・アンド・カンパニー) 17. 7月. 1990 (17. 07. 90)<br>(ファミリーなし)         | 1-12             |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20. 11. 98

国際調査報告の発送日

01.12.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博



4C

7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

人の治療による処置方法である。

2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。